

DOPPELPARAPROTEINÄMIEN

**KLINISCHE, BIOCHEMISCHE, PROTEINANALYTISCHE
UND IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE**

Karl-Heinz Fürbringer

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Knedel

DOPPELPARAPROTEINÄMIEN
KLINISCHE, BIOCHEMISCHE, PROTEINANALYTISCHE
UND IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl-Heinz Fürbringer
aus Nördlingen

München 1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Knedel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.12.1978



Aus dem Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Knedel

DOPPELPARAPROTEINÄMIEN
KLINISCHE, BIOCHEMISCHE, PROTEINANALYTISCHE
UND IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl-Heinz Fürbringer
aus Nördlingen

München 1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Knedel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.12.1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG UND</u> <u>FRAGESTELLUNG</u>	1
2. <u>FREMDUNTERSUCHUNGEN</u>	12
2.1. Untersuchungsgut	12
2.2. Ergebnisse	13
2.2.1. Relative Häufigkeit von Doppelpara- proteinämien	13
2.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung	15
2.2.3. Zusammenfassung der Diagnosen	17
2.2.4. Eiweißbild	19
2.2.4.1. Elektrophorese	19
2.2.4.2. Gesamteiweiß	19
2.2.4.3. Quantitative Immunglobulinbestimmung	19
2.2.4.4. Bence-Jones-Proteine	20
2.2.4.5. Klassen- und Leichtkettenzugehörigkeit	21
2.2.5. Symptomatologie und klin. Befunde	27
2.2.5.1. Zusammenfassender Vergleich zwischen Plasmozytomen mit monoklonaler und di- klonaler Gammopathie	27
2.2.5.2. Cytologie und Histologie des Knochenmarks	29
2.2.5.3. Blutkörperchensenkung	30
2.2.5.4. Blutbild	31
2.2.5.5. Skeletveränderungen	31
2.2.5.6. Krankheitsverlauf und -dauer	32
3. <u>EIGENUNTERSUCHUNGEN</u>	33
3.1. Untersuchungsgut	33
3.2. Methodik	54
3.2.1. Gesamteiweiß	54
3.2.2. CAF-Elektrophorese	54
3.2.3. Immunelektrophorese	54

	Seite
3.2.4. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline	55
3.2.5. Ultrazentrifugungenuntersuchung	56
3.3. Ergebnisse	56
3.3.1. Häufigkeitsverteilung der 23 Doppelpara- proteinämien hinsichtlich der Schwer- und Leichtketten und zugehörige Diagnosen	56
3.3.2. CAF- und Immunelektrophorese	60
3.3.3. Quantitative Immunglobulinbestimmung	71
3.3.4. Gesamteiweiß	71
3.3.5. Bence-Jones-Protein	73
3.3.6. Blutkörperchensenkung	73
3.3.7. Blutbild	73
3.3.7.1. Rotes Blutbild	73
3.3.7.2. Weißes Blutbild	74
3.3.8. Histologische und immunofluoreszenz- mikroskopische Befunde	74
3.3.9. Antikörpermangelsyndrom	82
3.3.10. Nierenveränderungen	82
3.3.11. Verlauf und Dauer	83
3.3.12. Weitere Symptome und klinische Befunde	83
4. <u>D I S K U S S I O N</u>	85
5. <u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>	110
6. <u>A N H A N G</u> : Tabelle 1	114
Tabelle 2	150
7. <u>L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S</u>	156

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Für die spezifische Abwehr eines körperfremden Antigens stehen dem menschlichen Organismus zwei Systeme zur Verfügung:

Der Lymphozyt als Substrat der zellulären Immunität
und der Antikörper als Funktionsträger der humoralen
Immunität.

Bereits 1939 konnten TISELIUS und KABAT (141) nachweisen, daß die meisten Antikörper in der elektrophoretischen gamma-Globulinfraktion lokalisiert sind. Es konnte jedoch später gezeigt werden, daß die Antikörper auch bis zum alpha-2-Bereich vorkommen können. Nach einem Vorschlag von HITZIG (66, 67) und HEREMANS (60) wurden dann alle Serumglobuline mit Antikörperaktivität als Immunglobuline bezeichnet.

Nach der Definition der Weltgesundheits-Organisation von 1964 werden unter Immunglobulinen alle Eiweißkörper tierischen Ursprungs mit Antikörperaktivität und Proteine, die ihnen in chemischer Struktur und Antigenspezifität ähneln, verstanden. Definitionsgemäß gehören somit die Paraproteine, Bence-Jones-Proteine und natürlich vorkommende Untereinheiten der normalen Immunglobuline, für die eine Antikörperaktivität generell noch nicht nachgewiesen werden konnte, ebenfalls zu der Gruppe der Immunglobuline.

Bis heute sind beim Menschen 5 Immunglobulinklassen bekannt geworden: IgG (gamma-G), IgA (gamma-A), IgM (gamma-M), IgD (gamma-D) und IgE (gamma-E). Alle Moleküle dieser Immunglobuline zeigen im Prinzip einen einheitlichen Aufbau. Sie bestehen, wie am Beispiel des IgG-1-Moleküls (Abb. 1) hier schematisch gezeigt wird, jeweils aus zwei identischen leichten (L-Ketten, light chains) und zwei identischen schweren (H-Ketten, heavy chains) Polypeptidketten. Die H-Ketten sind mit 420-450 Aminosäuren doppelt so lang wie die L-Ketten mit 214-222 Aminosäuren. Die Schwereketten sind

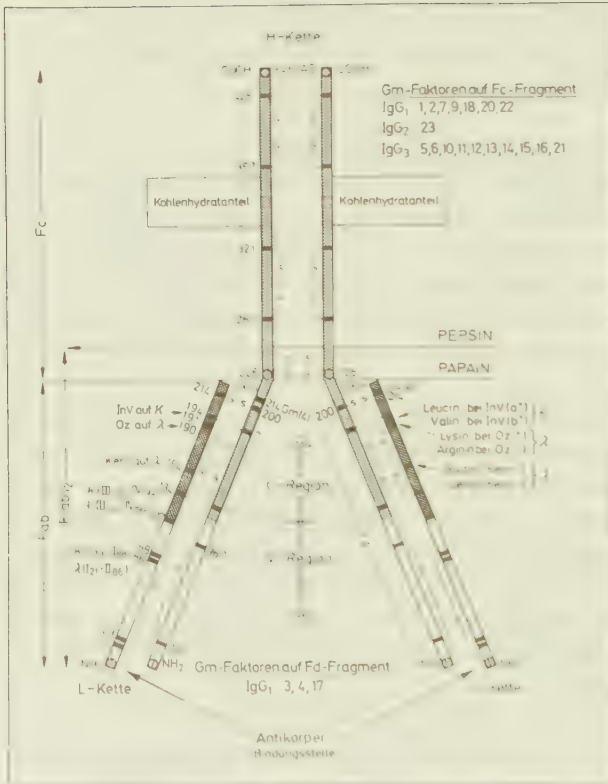


Abb. 1:

Schematische Darstellung eines IgG-1-Moleküls nach FATEH (45)

für die einzelnen Immunglobulinklassen spezifisch und werden mit den griechischen Buchstaben alpha, gamma, my, delta und epsilon bezeichnet. Sie tragen die spezifischen Antigendeterminanten jeweils auf ihrem C-terminalen Ende. Aufgrund von Lage und Anzahl der Disulfidbrücken unterscheidet man innerhalb jeder Klasse weitere Unterklassen. So sind für IgG vier, für IgA und IgM jeweils zwei Unterklassen bekannt. Bei den Leichtketten unterteilt man in die beiden Antigentypen kappa und lambda (K und L), wobei jedes Immunglobulin dem einen oder anderen Typ angehört. Sowohl die H- als auch die L-Ketten bestehen aus je einem konstanten (C) und einem variablen (V) Anteil, der das N-terminale Ende bildet.

Im Gegensatz zum C-Teil ist der V-Teil einer großen Variabilität in seiner Aminosäuresequenz unterworfen. Die IgM-Moleküle bestehen aus fünf der beschriebenen Einheiten. Die Molekulargewichte betragen für IgG 160.000, für IgA 160.000 und mehr, für IgM 900.000 und mehr, für IgD 160.000 und für IgE 200.000. Die Schwerketten haben ein MG von 55.000, die Leichtketten von 22.000.

Die 5 Immunglobulin -Klassen haben verschiedene biologische Eigenschaften und sind im tierischen Organismus unterschiedlich stark vertreten.

Das Immunglobulin G ist im Serum am stärksten vorhanden. Als bivalenter Antikörper ist das IgG in der Lage, mit dem Antigen ein Netzwerk auszubilden und molekular verteilte Antigene zu präzipitieren sowie korpuskuläre Antigene zu agglutinieren bzw. zu lysieren. Für die Lyse ist die Bindung des Complements am IgG-Molekül Voraussetzung. IgG-4 kann das Complement nicht binden. Die Eigenschaften der Complementbindung und der Gewebesbindung des IgG sind auf den Fc-Anteil lokalisiert. Als einzige Antikörper können die Moleküle der IgG-Klasse die Plazenta passieren und damit das Neugeborene mit mütterlichen Antikörpern versorgen. IgG ist in den Gewebsflüssigkeiten ebenso verteilt wie in den intravaskulären und extravaskulären Räumen. Die Halbwertszeit des IgG beträgt 21 Tage.

Das Immunglobulin-M-Molekül besteht aus 5 der oben genannten Strukturelemente. IgM ist somit funktionell pentavalent mit der ausgesprochenen Fähigkeit, Antigene zu präzipitieren, zu agglutinieren oder zu lysieren. Das IgM zeigt von allen Antikörpern die stärkste Fähigkeit zur Complementbildung und ist hauptsächlich im intravaskulären Raum verteilt. Die biologische Halbwertszeit beträgt 5,1 Tage. IgM ist phylogenetisch und ontogenetisch das älteste Immunglobulin und die erste Immunglobulinklasse, die der heranreifende Fötus produziert, sowie der erste spezifische Antikörper, der nach einer Immunisierung synthetisiert wird (Primärantwort). IgM ist nicht plazentagängig, kann jedoch schon vor der Geburt vom Fötus gebildet werden, wenn er durch intrauterine Infektionen mit Antigenen in Kontakt kommt.

Immunglobulin A kommt im Serum und in den Gewebsflüssigkeiten in relativ niedriger Konzentration vor, in externem Sekret wie

Speichel, Tränen und den intestinalen und bronchialen Sekreten in relativ hoher Konzentration. Neben dem monomeren IgA (7 S-IgA) gibt es auch polymere IgA-Formen (9, 11, 13, 17 S). IgA bindet kein Complement. Die Aufgabe des IgA besteht vorwiegend darin, die Schleimhäute vor Lokalinfectionen zu schützen. Das sekretorische IgA (S-IgA) mit einem Molekulargewicht von 390.000 ist die Hauptkomponente der Immunglobuline in verschiedenen Sekreten. Sie ist durch die relative Beständigkeit gegenüber den eiweisapaltenden Enzymen und Reduktionsmitteln ausgezeichnet. Die speziell immunbiologische Schutzfunktion des sekretorischen IgA des Organismus beruht nach dem heutigen Wissen auf der Fähigkeit, pathogene Keime an ihrer Fixierung und Kolonisierung an den Schleimhautepithelmembranen zu hindern und zwar durch die spezifische Bindung antigener Rezeptoren des Fremdorganismus an die variablen Fab-Fragmente des S-IgA. Das Serum-IgA besteht aus zwei monomeren IgA-Molekülen und einem Polypeptidanteil, der sogenannten sekretorischen Komponente (SC), mit einem Molekulargewicht von 15.000 bis 76.000. Im Bereich des C-terminalen Endes der H-Ketten des IgA findet man zusätzlich ein Verbindungsstück, das mit Joining-Chain (J) bezeichnet wird. Die IgA-Moleküle des sekretorischen IgA werden von Plasmazellen gebildet (auch lokal), das sekretorische Stück von den Zellen der Mukosa-Epithelien.

IgD hat ein Molekulargewicht von 180.000 und eine normale Serumkonzentration um 3 mg/100 ml. IgD bindet kein Complement und ist nicht plazentagängig und zeigt auch keine Gewebebindungsfähigkeit. Die Syntheserate pro Tag beträgt 0,4 µg/kg Körpergewicht, die biologische Halbwertszeit 2,8 Tage. 75 % des IgD finden sich intravaskulär. Über die Funktion ist nichts Näheres bekannt.

Die Serumkonzentration des IgE beträgt durchschnittlich 0,25 mg/100 ml, die biologische Halbwertszeit 2,3 Tage, die

Syntheserate pro Tag $0,2 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht. IgE ist der anaphylaktische Antikörper; seine Konzentration ist bei allen atopischen Erkrankungen und allergischen Diathesen erhöht.

Durch die Vielzahl von antigenen Strukturen, die bei verschiedenen Krankheitsprozessen frei werden, so z. B. bei Infektionskrankheiten wie z. B. bei Hepatitis oder bei Lebererkrankungen und Autoimmunerkrankungen, werden entsprechend viele Zellstämme bzw. Zellclone zur Antikörperproduktion induziert und zwar adäquat zu dem bestehenden Antigenreiz. Es entsteht somit eine Reihe spezifischer Antikörpermoleküle mit unterschiedlicher primärer Struktur, Funktion und physikochemischer Eigenschaft wie die elektrophoretische Mobilität, welche sowohl gleichen als auch unterschiedlichen Klassen und Unterklassen bzw. Gruppen und Untergruppen eines Immunglobulins angehören können (Abb. 2). Es resultiert somit eine (heterogene) elektrophoretisch mehr oder weniger breitbasig erscheinende Globulinvermehrung, die nach einem Vorschlag von WALDENSTROEM 1961 - 1962 (145, 146, 147) als polyclonale Gammopathie bezeichnet wird (Abb. 2).

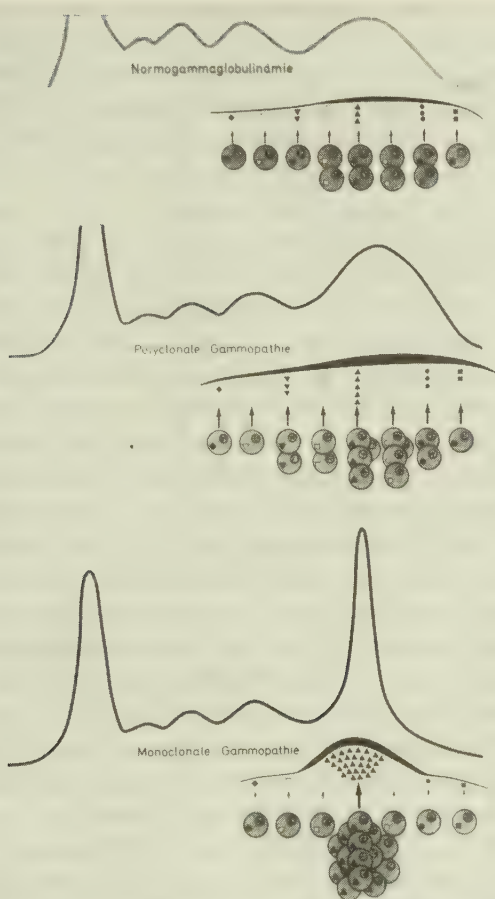


Abb. 2:

Schematische Darstellung der polyklonalen und monoklonalen Gammopathien.

Die Vermehrung verschiedener Zellstämme (Plasmazellen) und vermehrte Bildung von Antikörpern verschiedener Spezifität und elektrophoretischer Mobilität führt zu einer heterogenen breitbasigen gamma-Globulinvermehrung (mittlerer Abschnitt). Maligne Transformation und unkontrollierte Vermehrung einer immunkompetenten Zelle bzw. Zellclons führt zu einer excessiven Vermehrung antigenetisch und elektrophoretisch einheitlicher Antikörper bzw. zu einer homogenen schmalbasigen gamma-Globulinvermehrung (unterer Abschnitt).

Im Gegensatz zu den erwähnten reaktiven heterogenen gamma-Globulinvermehrungen findet man bei Myelomen bzw. Plasmazytomen und der Makroglobulinämie Waldenstroem immer, also obligat, bei gewissen anderen Hämoblastosen gelegentlich, also fakultativ, eine excessive Vermehrung physikochemisch, antigenetisch und wahrscheinlich auch funktionell einheitlicher Antikörper - bzw. Immunglobulinmoleküle - oder deren Fragmente, die als Paraproteine bezeichnet werden (49, 61, 129, 31, 47, 59, 84, 44). Paraproteinämien entstehen durch maligne Transformation und unkontrollierte Vermehrung einer immunkompetenten Zelle bzw. eines Zellclons und wurden deshalb nach einem Vorschlag von WALDENSTROEM im Jahre 1962 (147) als monoklonale Gammopathien bezeichnet (Abb. 2). Die Paraproteine zeigen im Prinzip denselben Strukturaufbau wie die normalen Immunglobuline. Sie werden entsprechend ihrer Zuordnung zu einem der physiologischen Immunglobuline bzw. deren Untergruppen eingeteilt, wobei jedes Paraprotein aufgrund seiner monoklonalen Bildung immer nur einer Klasse bzw. Unterklasse und einer Leichtkettengruppe bzw. Untergruppe eines Immunglobulins angehört. Die Einheitlichkeit der monoklonalen gamma-Globulinmoleküle äußert sich in der Serum- und Urin-Elektrophorese durch das Auftreten eines homogenen, schmalbasigen, zumeist hohen Gradienten. Da dieser obligat bei Myelom und Makroglobulinämie WALDENSTROEM auftritt, wurde er mit M-Gradient bezeichnet (117). Es sei auch erwähnt, daß monoklonal ebenfalls mit M beginnt. Die Mobilität des M-Gradienten hält sich innerhalb der Grenzen, in denen die monoklonalen Immunglobuline normalerweise vorkommen, d. h., zwischen gamma- und alpha-Bereich (45). Charakteristisch für einen M-Gradienten ist seine Schmalbasigkeit. Der sichere Nachweis und die Bestimmung der Klassen- und Gruppenzugehörigkeit einer Paraproteinämie ist nur durch die immunoelektrophoretische Untersuchung möglich (53, 46).

Durch die Störung der Immunglobulinsynthese oder durch eine inadäquate Bildung von H- bzw. L-Ketten entstehen bei gewissen Hämoblastosen Paraproteine, welche den Fragmenten der normalen Immunglobuline entsprechen, wie z. B. H-Ketten oder Fc-Fragmente bei einer Schwerekettenkrankheit oder Bence-Jones-Protein beim Myelom.

Seit über 15 Jahren ist bekannt, daß bei den paraproteinämischen Hämoblastosen in seltenen Fällen auch zwei, vereinzelt drei und sehr selten mehrere Paraproteine gleichzeitig vorkommen können (120, 104, 74). Zwar ist schon vorher, zum ersten Mal von ESSER (37), auf das Vorkommen von zwei Paraproteinen bei einem Patienten hingewiesen worden, und es ist als wahrscheinlich anzusehen, daß es sich dabei um eine Doppelparaproteinämie gehandelt hat, doch können auch Komplexbildungen ein solches Bild vortäuschen. So kennt man Komplexbildungen zwischen normalen IgA- und IgM-Paraproteinen, zwischen normalen IgM oder IgA-Paraproteinen und anderen Serumproteinen wie Albumin, Haptoglobulin, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Glykoprotein (Zusammenfassung von BJERRUM u. WEEKE (16)). Auch Monomer-Polymer-Verbindungen von IgA wurden gefunden (143, 25). Über Agar-Protein-Interaktionen berichtet HEREMANS (61). Die Doppelparaproteinämien bzw. Mehrfach-Paraproteinämien sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein von zwei bzw. mehreren Paraproteinen, die entweder unterschiedliche elektrophoretische Mobilität bei gleicher Klassen- und Leichtkettenzugehörigkeit oder unterschiedlichen Klassen- und / oder Leichtkettentyp haben. Die Doppelparaproteinämien wurden häufig als bi-, tri- oder auch multiklonale Gammopathien bezeichnet, obwohl bei den einzelnen Fällen ihre bi-, tri- bzw. Multiklonalität nicht gesichert war.

Die Doppel- bzw. Mehrfachparaproteinämien haben vor allem wissenschaftliches Interesse hervorgerufen. Normalerweise bildet, wie schon erwähnt, jede Immunglobulinproduzierende

Zelle (Plasmazellen, lymphoide Plasmazellen, Lymphozyten) nur leichte und schwere Ketten einer einzigen Art. Die Suche nach Zellen, die in vivo zwei oder mehr verschiedene gamma-Globuline erzeugen können, hat nur einen bescheidenen Erfolg gezeigt. Immerhin konnten einige Autoren mit Hilfe der Immunfluoreszenz die monoklonale Herkunft zweier Paraproteine nachweisen. Die Hauptfrage ist stets, ob die verschiedenen Paraproteine bei ein und demselben Patienten monoklonaler oder multiklonaler Herkunft sind bzw. ob für die Erkrankung die Mutation zweier oder mehrerer verschiedener Zellstämme verantwortlich ist oder nur einer Zelle, die zur Bildung zweier oder mehrerer Immunglobuline befähigt ist. Aufgrund der bisherigen Untersuchungen scheint es, daß beide Möglichkeiten gegeben sind, wobei die monoklonalen Doppelparaproteinämien allerdings seltener sind (4, 23, 24, 39, 51, 65, 86, 88, 100, 109, 111, 115, 120, 138, 160). Gerade letztere sind aber von besonderem Interesse, da sie im Widerspruch zum normalen Kontrollmechanismus der Immunglobulinsynthese stehen (18).

In der vorliegenden Arbeit soll anhand der Analyse der bisher in der Literatur mitgeteilten Fälle und der eigenen Untersuchungsergebnisse zu den folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Bestehen hinsichtlich der Klinik, Zytologie bzw. Histologie und biochemischer Parameter Unterschiede zwischen Plasmazytompatienten mit einer monoklonalen Gammopathie und denen mit zwei oder mehreren Paraproteinen?
2. Wie ist die Häufigkeit sowie Alters- und Geschlechtsverteilung?
3. Lassen sich durch die Analyse der Paraprotein-Kombinationen Rückchlüsse auf die Entstehung von Doppelparaproteinämien ziehen?

4. Wie häufig sind die bi-, tri- bzw. multiklonalen Gammapathien monoklonaler bzw. polyklonaler Herkunft?

Außerdem werden in dieser Arbeit die klinischen, zytologischen, biochemischen und röntgenologischen Untersuchungen bei 82 und die eiweißanalytischen Untersuchungen bei 178 Doppelparaproteinämien zusammengestellt und über die Ergebnisse der immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen in Einzelfällen berichtet.

2. FREMDUNTERSUCHUNGEN

2.1. UNTERSUCHUNGSGUT

Die wichtigsten literaturmitgeteilten Daten über Doppelparaproteinämien und Multiparaproteinämien werden wegen besserer Übersichts- und Vergleichsmöglichkeiten in Tabellen zusammengestellt. Die bisher mitgeteilten Fälle wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Immunelektrophoretisch gesicherte Doppelparaproteinämien mit mehr oder weniger ausführlichen Patientendarstellungen. Diese Gruppe besteht aus 59 Fällen (Tabelle 1) (s. Anhang S. 114).
2. Die Fälle, bei denen eine Doppelparaproteinämie wahrscheinlich, jedoch nicht gesichert ist (eine immunelektrophoretische Untersuchung wurde nicht durchgeführt). Diese Gruppe besteht aus 14 Fällen (Tabelle 2) (s. Anhang S. 150).

In keiner der beiden Tabellen wurden aufgenommen folgende Fälle:

HEREMANS (61): zwei atypische Komponenten; EDELMAN U. GALLY (34): zwei verschiedene Bence-Jones-Proteine; SANDERS (119): sieben Doppelparaproteinämien; SCHEIFFARTH (122): IgM und ein weiteres Paraprotein; SUNDERMAN (135); TSEVERNIS U. SAMIOS (142); OSSERMANN (102); WÜRZ (158): zwei Paraproteine, von denen das eine aus einer H-Kette und mehr als zehn L-Ketten bestand; HOBBS (68): 12 Fälle mit mehr als einem Paraprotein, JENSEN (75): zwei Bence-Jones-Proteine unterscheiden sich zwar in physikochemischer und immunologischer Hin-

sicht. Das kleinere Protein war aber ein stabiles Lambda-Dimer, während das größere wahrscheinlich zwei Lambda-Ketten und einen kleineren Teil der μ -Kette des IgM-Paraproteins enthielt. HARBOE (59): zwei IgA-Paraproteine, von denen das eine vom Inv(a+)-Typ und das andere vom Inv(a-)-Typ war; ein weiterer Fall hatte ein 7S-Myelomprotein vom Typ Gm(a-b-), Inv(a-b-), während das Urin-Bence-Jones-Protein Gm(a-b-), Inv(a+b-) war.

Als Besonderheit ist der Fall eines dreimonatigen Mädchens zu werten, bei dem in der Agarelektrophorese vier IgG-Paraprotein-Fraktionen auftraten (134). Die Paraproteinämie war mit einem vielseitigen Krankheitsbild verbunden, wobei Infektionen überwogen und schließlich ad exitum führten.

2.2. ERGEBNISSE

2.2.1. Relative Häufigkeit von Doppelparaproteinämien

Die Angaben über die Häufigkeit von monoklonalen Gammopathien schwanken zwischen 0,92 % (6) bei Seren von Personen über 25 Jahren und drei Prozent (55, 30) bei Personen, die über 70 Jahre alt waren. Unter 20567 Patienten, die von 1962 - 1970 in der I. Medizinischen Klinik der Universität München stationär aufgenommen wurden, war bei 1,17 % eine Paraproteinämie vorhanden (45).

Der Anteil der Doppelparaproteinämien ist wesentlich geringer. In Tabelle 3 sind die Werte zusammengefaßt, die von verschiedenen Autoren angegeben werden. Aus den Zahlen von SCHNEIDER (125), ZAWADZKI (151), IMHOF (73), BACHMANN (10), FINE (48) u. FAHEY (41) errechnet man eine relative Häufigkeit unter allen Paraproteinämien (n:9017) von 0,96 %.

Tabelle 3: Die relative Häufigkeit von Doppel-
paraproteinämien

Autor	Zahl der untersuchten Paraprotein- seren	Zahl der Doppel- parapro- teinämien	relative Häufig- keit (in %)
SCHNEIDER (125)	6500	59	0,91
STOICA (133)	114	4	3,51
ZAWADZKI (161)	200	3	1,50
LAURELL (87) ⁺)	500	4	0,80
WOLLHEIM (157) ^{&)}	123	2	1,63
IMHOF (73)	390	6	1,54
SCHEIFFARTH (122)	34	1	2,94
BACHMANN (10)	585	7	1,20
DEBRAY-SACHS (29)	38	3	7,89
FINE (47)	98	1	1,02
FINE (48)	540	5	0,93
SZEINBERG (137)	45	1	2,22
AZAR (9)	13	1	7,69
FAHEY (zit. nach SANDERS) (41)	802	7	0,90

⁺) Ohne Seren mit IgM-Paraproteinen

^{&)} Nur Seren mit IgM-Paraproteinen

Außerdem hat AXELSSON (7) 6995 Seren einer erwachsenen Bevölkerung untersucht und dabei dreimal eine Doppelparaproteinämie gefunden, was einer Häufigkeit von 0,043 % in der Gesamtbevölkerung entspricht. Unter den bereits genannten 20567 Patienten von FATEH (45) waren 0,05 % mit Doppelparaproteinämien.

2.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei dieser Untersuchung werden die in Tabelle 1 (S. 114) dargestellten Fälle (immunelektrophoretisch gesicherte Doppelparaproteinämien) und die eigenen Fälle (siehe Tabelle 7, Seite 34) zusammengefaßt.

Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 57,75 % : 42,25 %. Der älteste Patient war 88 Jahre, der jüngste 47 Jahre alt. Bei den Frauen war die Älteste 85 Jahre, die jüngste 43 Jahre alt.

Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Alters- und Geschlechtsverteilung bei 71 Patienten mit Doppelparaproteinämie.

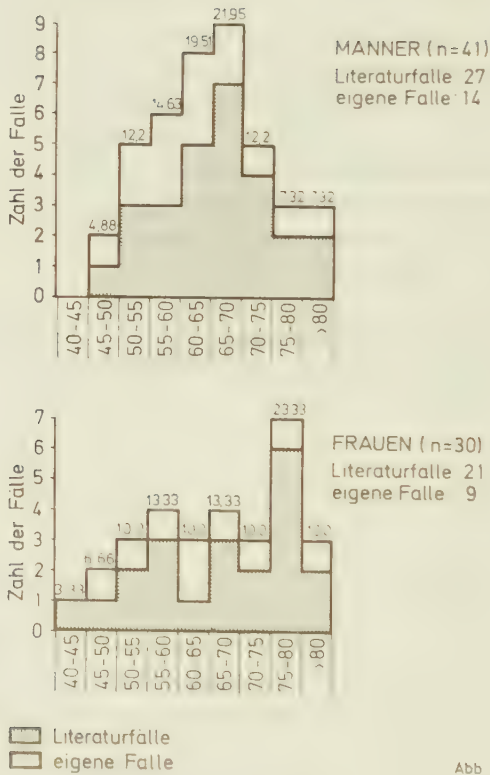


Abb 1

Abb. 3:

Alters- und Geschlechtsverteilung bei 71 Doppelpara-
proteinämien.

An der Abszisse sind die Altersgruppen angegeben. Die
Zahlen über den Säulen sind die relativen Häufigkeiten.

2.2.3. Zusammenfassung der Diagnosen

Bei 61 Doppelparaproteinämiefällen war eine Diagnose angegeben. Für die Kombination IgG + IgA findet man 13mal ein Plasmozytom, einmal ist diese Diagnose unsicher. Hinzu kommen ein Colon-Karzinom, ein undifferenziertes Karzinom, ein Retikulumzell-Sarkom mit renalem Karzinom, eine Polycythämia vera, bei der aber ein Plasmozytom wahrscheinlich war, eine primäre Amyloidose, eine Angina pectoris und ein totaler Herzblock.

Bei IgG + IgM war fünfmal ein Plasmozytom vorhanden, wovon eines solitär, eines atypisch und 2 unsicher waren. Sechsmal wurde ein Morbus Waldenström diagnostiziert.

Für IgG + BJP ergab sich zweimal ein Plasmozytom, für IgM + IgM zweimal ein M. Waldenström, von dem einer asymptomatisch war.

In drei Fällen traten zwei verschiedene Bence-Jones-Proteine in Verbindung mit einem Serum-Paraprotein auf. Dieses war je einmal IgG und IgA mit der Diagnose Plasmozytom, einmal IgM mit der Diagnose Makroglobulinämie Waldenström.

Bei IgG + IgG findet man dreimal ein Plasmozytom, einmal eventuell ein Plasmozytom, wobei aber eine essentielle Gammopathie nicht ausgeschlossen wird, ein Lymphosarkom, eine Herzinsuffizienz, ein Adenokarzinom des Pankreas und einmal Fettsucht mit Ulcus cruris.

Für die Kombination IgG + IgD wurde ein Plasmozytom festgestellt, bei IgA + IgM war diese Diagnose nicht sicher.

2.2.4. Eiweißbild

2.2.4.1. Elektrophorese:

Bei 52 Patienten waren Angaben über die Lage der M-Komponenten vorhanden. Bei 11 Patienten konnte trotz der Anwesenheit zweier unterschiedlicher Paraproteine nur ein einfacher M-Gradient festgestellt werden. In 36 Fällen lagen doppelte und in fünf Fällen multiple Paraproteinfractionen vor, die alle im beta- bis gamma-Bereich wanderten mit Ausnahme eines Falles, bei dem sich die eine Komponente im α_2 -Bereich bewegte (154). Bei einem Patienten war Doppelgipfligkeit im Urin zu sehen (35).

2.2.4.2. Gesamteiweiß

Bei 26 Patienten wurde ein Durchschnittswert von 8,03 g/100 ml errechnet. Über dem Wert von 8g/100 ml lagen 12 Patienten (46,2 %), unter 6 g/100 ml war 1 Patient (3,8 %). Im Normbereich (6 - 8 g/100 ml) waren 13 Patienten. Der höchste Gesamteiweißwert wurde mit 16,8 g/100 ml angegeben, der niedrigste mit 5,0 g/100 ml.

2.2.4.3. Quantitative Immunglobulinbestimmung

Bei 23 Patienten waren quantitative Immunglobulinbestimmungen vorzufinden. Für die Paraproteinkonzentration ergab sich folgendes Bild:

IgG (N = 23): durchschnittliche Konzentration 2,42 g/100ml
höchster Wert 10,2 g/100 ml
tiefster Wert 0,3 g/100 ml

IgA (N = 15): durchschnittliche Konzentration 0,87 g/100ml
höchster Wert 2,15 g/100 ml
tiefster Wert 0,1 g/100 ml

IgM (N = 7): durchschnittliche Konzentration 2,11 g/100ml
höchster Wert 5,7 g/100 ml
tiefster Wert 0,11g/100 ml

Für ein IgDL-Paraprotein wurde die Konzentration mit 0,65 g/100 ml bestimmt (40).

Bei 15 Patienten wurde auch über die normalen Immunglobuline eine Aussage gemacht. Diese waren in 8 Fällen vermindert, in drei vermehrt, dreimal normal und in einem Fall teils erhöht, teils vermindert. Aus den angegebenen Werten läßt sich für normales IgM eine durchschnittliche Konzentration von 96 mg/100 ml, für IgA von 203 mg/100 ml errechnen, wobei für IgA der höchste Wert bei 450 mg/100 ml, der tiefste bei 30 mg/100 ml lag. Für IgG waren zu wenig Daten vorhanden.

2.2.4.4. Bence-Jones-Proteine:

Zur Beurteilung des K/L-Verhältnisses der BJ-Proteine bei Doppelparaproteinämien werden die Tabelle 1 (S.114) (Immunoelektrophoretisch gesicherte Doppelparaproteinämien) und die Tabelle 6 (S. ...) (Schwer- und Leichtkettentypen bei Doppel- und Mehrfachparaproteinämien) zusammen betrachtet:

Bei insgesamt 16 Patienten konnten 21 Bence-Jones-Proteine typisiert werden. Das K/L-Verhältnis dieser BJ-Proteine beträgt 1 : 0,91.

In 9 Fällen lagen die BJP als alleinige oder zweite M-Komponenten vor, bei 6 Fällen waren sie zusätzlich vorhanden und einmal war eine Doppel-Bence-Jones-Proteinämie mit einer IgGK + IgAL - Doppelparaproteinämie kombiniert (32).

2.2.4.5. Klassen- und Leichtkettenzugehörigkeit

Bei 155 Doppelparaproteinämiefällen waren die Paraproteinklassen angegeben (Tab. 5).

Tabelle 5: Häufigkeit der Kombinationen bei Doppelparaproteinämien ohne Berücksichtigung des Leichtkettentyps des monoklonalen Immunglobulins. (155 Fälle)

Autoren	BJP BJP	IgG IgG	IgG IgA	IgG IgM	IgA IgA	IgA IgM	IgM IgM	IgG IgD	IgG BJP
Alami (3)		1							
Axelsson (7)			1	2					
Bachmann (10)			7						
Ballieux (11)	1	4	1		2	1			1
Bjerrum (16)			1						
Cawley (20)			1	1					
Clausen (21)			1						
Costea (24)			1						
Curstein (26)				1					
Dammaco (28)	1								
Debray-Sachs (29)			3						
Dittmar ^{*)} (32)			1						
Engle (35)	1								
Fahey (40)								1	
Fine (47, 48)		2	2	2					
Fudenberg (50)				1					
Hannestad (56)							1		
Heremans (61)		1							
Imhof (73)		1	2	1		1			1
Kaboth (77)				1					
Kistner (80)						1			
Kyeldsen (86)				1					
Laurell (87)			4						
Mannik (91)									1
McNutt (93)			1						
Miller (96)		1	1			1			
Nachman (97)									1
Odeberg (101)			1						
Otto (104, 105)	1	3		3					1
Prendergast (113)			4						
Radl (114)			1						
Rosen (118)			1						
Sanders (120)				2					
Scheurlen (123)			1						
Schneider (124, 125)	4	4	28	16	1	6			
Seligman (126, 127)							2		
Shimizu (128)		1							
Spengler (132)		1							
Stoica (133)				3				1	
Tischendorf (140)				1					
Wetter (154)			1						
Williams (156)			1						
Wollheim (157)							2		
Zawadzki (161)			1	2					
Summe:	7	16	68	39	1	11	6	2	5

^{*)} Zusätzliche Doppel-Bence-Jones-Proteinurie vorhanden

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Kombinationen ist Abbildung 4 zu entnehmen. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß am meisten die Kombination IgG + IgA vorkommt (43,9 %), die nächst häufige Kombination ist IgG + IgM (25 %).

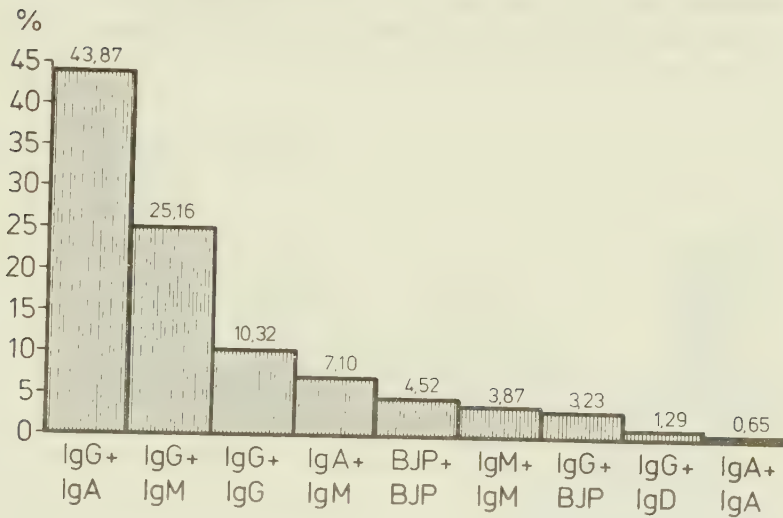


Abbildung 4: Häufigkeit der Kombinationen bei
155 Doppelparaproteinämien

Die in Tabelle 5 zusammengestellten Fälle haben insgesamt 310 Paraproteine. Bei 19 dieser Paraproteine handelt es sich um Bence-Jones-Proteine, also um monoklonal gebildete Leichtketten.

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Klassen ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Reihenfolge der Häufigkeiten der verschiedenen Klassen stimmt mit der Rangordnung der Konzentrationsgröße ihrer korrespondierenden Immunglobuline im Normalserum überein (IgG > IgA > IgM > IgD), wenn auch der Anteil der IgG-Paraproteine bei Doppelparaproteinämien sowohl im Vergleich zur Konzentrationsgröße des IgG im Normalserum als auch im Vergleich zur Häufigkeit der IgG-Paraproteinämien im Gesamtkollektiv aller Paraproteinämien niedriger ist.

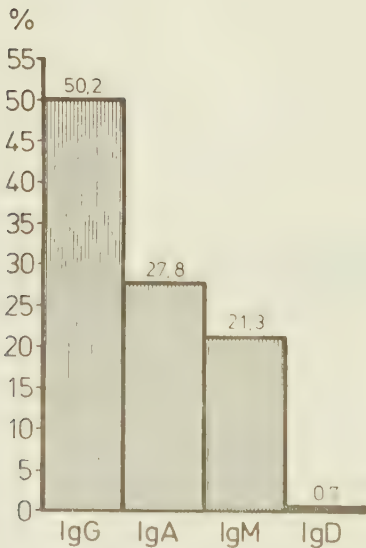


Abbildung 5: Häufigkeit von 291 Paraproteinen bei 148 Doppelparaproteinämien hinsichtlich der Klassenzugehörigkeit

Bei 83 Doppelparaproteinämien waren zusätzlich zu der Klassenzugehörigkeit die Leichtkettentypen angegeben (Tab. 6). Aus diesen Angaben errechnen sich folgende Häufigkeiten (in Prozent des Gesamtmaterials) für die einzelnen Paraproteinämien (Abb. 6):

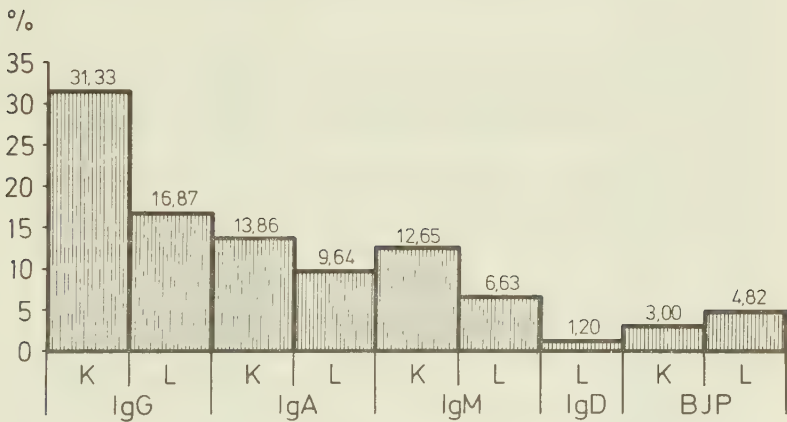


Abbildung 6: Verteilung von 166 Paraproteinen hinsichtlich Klassenzugehörigkeit und Leichtkettentyp bei 83 Doppelparaproteinämien

Für das kappa:lambda-Verhältnis errechnet sich für das Gesamtmaterial ein Wert von 1,52:1; für IgG 1,86:1, für IgA 1,44:1, für IgM 1,91:1 und für BJP 0,62:1

Nur kappa-Leichtketten hatten 35 Patienten (= 42,17 %),
nur lambda-Leichtketten hatten 18 Patienten (= 21,68 %)
und kappa- und lambda-Leichtketten hatten 30 Patienten
(= 36,15 %).

Tabelle 6a: Die Schwer- und Leichtkettentypen bei
83 Doppelparaproteinämien

Kombinationen	Anzahl	rel. Häufigkeit(in %)
IgGK + IgGK	6	7,23
IgGK + IgGL	7	8,43
IgGK + IgAK	16	19,28
IgKG + IgAL	5	6,02
IgGL + IgAK	2	2,41
IgGL + IgAL	8	9,64
IgGK + IgMK	8	9,64
IgGK + IgML	1	1,20
IgGL + IgGL	1	1,20
IgGL + IgMK	1	1,20
IgGL + IgML	4	4,82
IgGK + IgDL	1	1,20
IgGL + IgDL	1	1,20
IgGK + BJPL	2	2,41
IgGL + BJPK	2	2,41
IgGL + BJPL	1	1,20
IgAK + IgAL	1	1,20
IgAK + IgMK	4	4,82
IgAL + IgMK	1	1,20
IgAL + IgML	1	1,20
IgMK + IgMK	1	1,20
IgMK + IgML	5	6,02
BJPK + BJPL (35, 28,105)	3	3,61
BJPL + BJPL (75)	1	1,20

Summe:

24

83

100

Tabelle 6 b: Mehrfachparaproteinämien

1. IgGK + IgMK + IgAK (120)
2. IgGK + IgML + IgAK (74)
3. IgGK + IgGK + IgAK (104)
4. IgGK + IgAK + IgAK(?) (104)
5. IgGK + IgAK + IgAK + IgAK(?) (104)

2.2.5. Symptomatologie und klinische Befunde

2.2.5.1. Zusammenfassender Vergleich zwischen Plasmozytomen mit monoklonaler und diklonaler Gammopathie

Es wird versucht, anhand klinischer Befunde festzustellen, ob zwischen Einfach- und Mehrfachparaproteinämien irgendwelche Unterschiede bestehen. Zum Vergleich wird nur das Plasmozytom herangezogen, da dieses den größten Teil der Doppelparaproteinämien ausmacht, klarer definiert ist und somit die besten Vergleichsmöglichkeiten bietet.

In der Literatur wurden 30 Fälle genauer beschrieben (mit den unsicheren und denen, bei welchen eine Kombination mit M. Waldenström oder anderen Krankheiten vorlag). Die Häufigkeit der einzelnen Symptome wurde mit der von BEGEMANN (12) angegebenen Symptomenhäufigkeit bei Myelompatienten verglichen.

Häufigkeit von Befunden
bei Plasmozytomen mit
monoklonaler Gammopathie
(BEGEMANN 1970)

Befunde bei 30 Plasmoz-
ytomfällen mit
diklonaler Gammopathie

		ja	nein	keine Angabe
Knochenveränderungen	(87 %)	17	5	8
Knochenschmerzen	(80 %)	8	3	19
Gewichtsverlust	(63 %)	3	-	27
Lebervergrößerung	(35 %)	6	2	22
Milzvergrößerung	(18 %)	4	3	23
Tumorbildung	(11 %)	7	-	23
BKS höher als 50 mm/1.h	(93 %)	12	3	15
BKS höher als 100 mm/1.h	(67 %)	6		
M-Gradient (Elpho)	(90 %)	24	-	6
Anämie (unter 11 g/100ml)	(84 %)	14	4	12
Proteinurie	(80 %)	11	4	15
Gesamteiweiß Über 8 g/100ml	(72 %)	10	7	13
Hyperglobulinämie (Über 3 g/100ml)	(52 %)	19	5	6
Serumcalcium Über 5 mval pro l	(50 %)	3	5	22
Bence-Jones-Protein	(45 %)	9	7	14
Leukozyten unter 4000	(40 %)	3		
Leukozyten Über 10000	(10 %)	3	7	14
Geldrollenbildung der Ery	(31 %)	2	-	28
Thrombozytopenie	(25 %)	2	4	24
Plasmazellen im periphe- ren Blut	(23 %)	3	1	26

Eine Auswertung dieser Aufstellung erscheint wenig sinnvoll. Immerhin zeigt sich, daß eine Unterscheidung zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der klinischen Symptomatologie nicht möglich ist.

Zusätzlich zu diesem Schema sollen noch zwei weitere wichtige Begleiterscheinungen des Plasmozytoms hervorgehoben werden: das Antikörpermangelsyndrom und die Nierenschädigung. Von den 30 in dem obenstehenden Schema erwähnten Patienten litten 16 an einem AMS. Eine Reihe der Erkrankten wies Zeichen einer Nierenschädigung auf.

FATEH (45) berichtet, daß 55 % seiner Patienten mit Plasmozytom an einem AMS litten. Für Nierenschädigungen gibt er eine Zahl von 50 bis 80 % an. Bei mindestens der Hälfte aller in der Literatur beschriebenen Fälle bestand ein Antikörpermangelsyndrom. Das AMS stellt somit wie bei den übrigen Myelompatienten einen wichtigen Befund dar. Relativ oft war es sogar das Initialsymptom. PATAKFALVI (108) gibt hierfür bei Paraproteinemien eine Zahl von 11 % an. GLENCHUR (52) von 12 %.

2.2.5.2. Cytologie und Histologie des Knochenmarks

Die Untersuchung des Knochenmarks in Form eines Sternalpunktates oder einer Myelotomie am Beckenkamm ist eine unerläßliche diagnostische Maßnahme bei hämatologischen Erkrankungen. Das Bild des Plasmozytoms stellt sich in einer großen Vielfalt dar und ist von vielen Autoren beschrieben worden (Übersicht bei FATEH-MOGHADAM 1974 (45)).

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob lichtmikroskopisch Zusammenhänge zwischen Zelltyp und Paraproteintyp zu erkennen sind. Verschiedene Verfasser kommen diesbezüglich zu positiven oder negativen Ergebnissen (13, 76, 17, 81 u. 82).

Aus dem Literaturgut der Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß bei den IgG + IgM - Paraproteinämien meistens lymphozytoide Zellen wie bei M. Waldenström sowie Plasmazellen vermehrt waren.

Die anderen Doppelparaproteinämie-Kombinationen zeigten in dieser Hinsicht keinen Unterschied.

Eine Besonderheit der IgA-bildenden Zelle scheint jedoch allgemein Gültigkeit zu besitzen: Bei IgA - Plasmazytomen werden mehr Flammzellen und Thesaurozyten und mehr PAS-positive intranukleare Einschlusskörper gefunden (33, 107, 8). Auch in der untersuchten Literatur wird einmal das Vorkommen von Flammzellen bei einer IgA-Paraproteinämie beschrieben (71, 72).

Unterschiede zu einfachen Paraproteinämien hinsichtlich der Beschaffenheit der Immunglobulin-produzierenden Zellen konnten nicht nachgewiesen werden. Die große Verschiedenartigkeit kommt auch hier zum Ausdruck. Als wesentlichster Punkt wird von fast allen Autoren die Vermehrung von Plasmazellen genannt, die in einigen Fällen extrem hohe Werte erreicht. So hatte der Patient von FAHEY (40) mit einer IgG-IgD-Doppelparaproteinämie 95 % Plasmazellen im Knochenmark.

2.2.5.3. Blutkörperchensenkung

Die BKS war bei 15 Patienten in der ersten Stunde in jedem Fall erhöht. Unter 50 mm/1.h lagen 3 Patienten, von 50 - 100 mm lagen 6 und über 100 mm ebenfalls 6 Patienten.

Nichtplasmazytompatienten (7 Fälle) hatten im allgemeinen niedrigere Blutsenkungsgeschwindigkeiten.

2.2.5.4. Blutbild

Wie zu erwarten ist auch bei Doppelparaproteinämien in vielen Fällen eine Anämie vorhanden. Der niedrigste Hämoglobinwert betrug 3,4 g/100 ml. Die Erythrozytenzahl war dabei 1,59 Mill./mm³. In einem Fall war aber auch eine Polycythämia vera anzutreffen mit 8,74 Mill/mm³ Erythrozyten und einem Hb-Gehalt von 19,3 g/100 ml (Tab. 1).

Die Leukozytenzahlen liegen zum größten Teil im Normbereich. Es fanden sich aber auch Leukozytopenien mit Zahlen bis zu 2000/mm³. DAMMACO (28) hatte einen Patienten mit deutlicher Plasmozytose, wobei die Leukozyten bis auf 70.000/mm³ anstiegen.

In einigen Fällen wurden Thrombozytopenien beobachtet, wobei die niedrigste Thrombozytenzahl 23.000/mm³ war. Einigemal wird Geldrollenbildung der Erythrozyten beschrieben.

2.2.5.5. Skeletveränderungen (Tab. 1)

Sie beruhen auf der plasmazellulären Infiltration des Knochenmarks. Die meisten Plasmozytompatienten hatten Skeletveränderungen. Osteolysen wurden an den üblichen Stellen gefunden wie Wirbelsäule, Rippen, Schädel, Becken, Femur, Humerus, Sternum und in einem Fall auch an der Tibia. Oft war das Skelet osteoporotisch. Einige Fälle berichten von Frakturen an der Wirbelsäule oder an den Rippen. Nur bei wenigen Plasmozytomfällen war röntgenologisch keine Skeletveränderung festzustellen, dagegen wurden in keinem Fall Knochenschäden beschrieben, wenn die Doppelparaproteinämie mit einer anderen Diagnose zusammenhing.

2.2.5.6. Krankheitsverlauf und -dauer

Eine genaue Angabe darüber ist wegen der geringen Fallzahl nicht möglich. In zwei Fällen erfolgte der Tod bereits 16 bzw. 18 Tage nach der stationären Aufnahme. Bei einem Plasmozytom dauerte die Krankengeschichte 18 Jahre. Nach 3 Jahren lebten von 13 Patienten noch fünf, nach 4 Jahren noch drei.

Aufgrund der geringen Fallzahl erscheint es wenig sinnvoll, eine durchschnittliche Lebenserwartung anzugeben. Im ganzen besteht zwischen den Einfach- und Mehrfachparaproteinämien hinsichtlich der Überlebenszeit kein wesentlicher Unterschied.

3. EIGENUNTERSUCHUNGEN

3.1. UNTERSUCHUNGSGUT

23 Fälle mit Doppelparaproteinämie, deren wichtigste klinische Daten in Tabelle 7 dargestellt sind, wurden untersucht.

Die meisten Patienten wurden in der I. und II. Medizinischen Klinik der Universität München behandelt, zwei stammten aus dem Städt. Krankenhaus München-Schwabing, zwei aus dem Städt. Krankenhaus Rosenheim, je einer aus dem Krankenhaus Neuwittelsbach München und aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in München.

Die Fälle 17 - 23 wurden bereits veröffentlicht (42, 43), der Vollständigkeit halber und wegen besserer statistischer Auswertungsmöglichkeiten werden sie in den Rahmen dieser Untersuchungen mit einbezogen.

Tabelle 7 :

- 34 -

Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Ges. Eiw. (g/100 ml)	Mobilität u. Konzentration d. M.-Gradienten
1. Bl. Ir. 65 w	Generalisierte Lymphogranulomato- se (M. Hodgkin III- IV) Bauchschmer- zen, Jucken an bei- den Armen, Gewichts- verlust, Ikterus, Anämie, Hepatosple- nomegalie, Leber- druckempfl., WS ky- photisch deformiert, Nieren klopfempfl., Arteriosklerose u. Coronararterien- sklerose, Femoral- venenthrombose.	Halslymphkno.: Lymphogranulo- matose v. epi- theloidzelligen Typ; Sternum: Ery. Poese, Gr. poese u. Thr. poese einge- schränkt; Mye- lotomie: Lym- phogranuloma- tose mit weit- gehender Ver- drängung des myel. Parenchyms	4,1	M-Gradienten im beta-2- u- gamma-Bereich P. Alb.: 1 rel% Alb.: 4 " al.-1: 7 " al.-2: 13 " be.-1: 10 " be.-2: 8 " gamma: 13 "
2. We. Ma. 67 m	Plasmozytom, part. Querschnittsympto- matik. Rücken- u. Nackenschmerzen, Schwäche u. Müdig- keit, Muskel- atrophie im ob. Extremitätenbereich	Myelotomie: gleichmäßig große Ansamm- lungen von we- nig polymorphen Plasmazellen mit großem tief basophil. Nuc- leolus im Kern	8,43	M-Gradient in gamma-Stellung Alb.: 31 rel% al.-1: 7 " al.-2: 13 " beta: 17 " gamma: 32 "
3. Hi. Jo. 58 m	Plasmozytom, Doppel- niere rechts, Spider naevi, Pal- marerythem, Hepato- megalie	Sternum: große Mengen typischer Plasmazellen mit Überwiegend reifen Kernen; Myelotomie: ty- pische u. vorw. megakaryotäre Plasmazellen	8,2	M-Gradient in beta-2- u. gamma-Stellung P. Alb.: 2 rel% Alb.: 46 " al.-1: 3 " al.-2: 7 " beta 1: 8 " beta 2: 13 " gamma: 21 "
4. Gr. Jo. 57 m	Plasmozytom, Hepatomegalie, Ermüdungserschei- nungen, Unterbauch- schmerzen, Ge- wichtsverlust	Sternum: keine "tumorverdäch- tigen" lympho- ret. od. plasma- cell. Ansamm- lungen; Myelotomie: stellenweise Plasmazellin- filtration, An- fangsstadium einer Plasmozy- tomkrankheit	8,24	Alb.: 48 rel% al.-1: 6 " al.-2: 8 " beta: 9 " gamma-1: 5 " gamma-2: 24 "

Typ der Paraprot.	Ultra-Zentrifugenuntersuchung	Röntgenbefund	BKS	Bence-Jones-Protein	AMS P.Ig.
IgGL + IgGL	M-Komp.: S _{20w} = 3,74rel% A-Komp.: S _{20w} = 79,64rel% G-Komp.: S _{20w} = 16,62rel%	Thorax: sup- rahiläres Mediast. li. u. re. Lun- genhil. ver- breitert, im Schlußstad. Infiltration d. ganz. re. Lunge, 7. u. 8. Rippe fr.; BWS: degen. Umstrukturie- rungen, Auf- hellungen = Metastasen an Becken, Ob. arm u. Femur	12/ 29- 45/ 97	pos.: Lambda- Leicht- ketten- typ	Pneumo- nie, Bron- chitis, Abszeß IgA: 68 mg/ 100ml
IgGK + IgAK	M-Fraktion 19,07 =0,1 rel% G-Fr.: 7,25 = 46,1 rel% A-Fr.: 4,744 = 52,89 rel%	Thorax: Lun- genemphysem, Aortenskler.; Schädel; kl. Aufhellungen = Pacchion. Granulationen, ausgedehnte Destruktionen d. HWS, Osteo- porose d. ges. Wirbelsäule HWS: Osteo- chondrose, Spond. def.; BWS: degene- rative Ver- änderungen	126/ 131	pos.: Kappa- L-Ket- tentyp	Broncho- pneumonie, Pyelo- nephri- tis
IgGK + IgAK (IgG3210, IgA 206 mg/100ml)			30/ 36	positiv	nein IgM: 70 mg/ 100ml
IgGL + IgAL IgG: 1153, IgA: 102 mg/100ml	A: 4,63 = 70,3 rel% G: 7,02 = 28,8 rel% M: 20,54 = 0,9 rel%	Schädel: zu- nehmend herd- förmige osteo- lytische Strukturauf- lockerungen, WS: degene- rative Ver- änderungen, Osteoporose	19/ 39	positiv, chron. Lambda- L-Ketten- typ	Hämophi- lusin- fektion IgM: 58 mg/ 100 ml

Harnstoff Kreatinin Harnsäure	Calcium Natrium Kalium	Sonstige biochemische Befunde
25 mg/100 ml	4,7 mval/l	ALPH:
-----	138 mval/l	23-154 mU/ml
8,6 mg/100 ml	4,0 mval/l	SAPH:
		11,5 mU/ml
21 mg/100 ml	5,05 mval/l	ALPH 21 mU/ml
1 mg/100 ml	140 mval/l	SAPH 9,5 mU/ml
4,78 mg/100 ml	47 mval/l	
18 mg/100 ml	4,8 mval/l	ALPH 64 mU/ml
1,2 mg/100 ml	138 mval/l	SAPH 9,5 mU/ml
5,08 mg/100 ml	5,15 mval/l	
15 mg/100 ml	4,85 mval/l	ALPH 38 mU/ml
1 mg/100 ml	135 mval/l	SAPH 5,5 mU/ml
5,86 mg/100 ml	4,65 mval/l	

Blutbild WBZ	RBZ	Krankheitsverlauf und -dauer	Sonstiges
Ret.: 8 % Leuko: 1380 Thrombo: 46.000	Hämogl.: 12,5 g/ 100 ml Erythro.: 4,03 Mill.	Dauer von Beginn bis Tod 13 Mon. Strahlentherapie zunächst erfolgreich, doch Leuko- und Thr.penie. Velbe und Urbason: Lym. knoten auf Normalgr. verkleinert. Tod d. dop- pelseitige Bronchopneu- monie und Herzversagen	kein weiterer Fall einer Doppelpara- proteinämie bei M.Hodgkin bekannt; im Urin Bence-Jones- Protein, Albumin, Trans- ferrin und IgG.
Leuko: 9620 Thromb.: 218.000	Hb:11,7g/ 100 ml Erythro.: 4,9 Mill.	Verlauf progredient; Alkerantherapie ohne wesentlichen Erfolg; Tod infolge Kreislauf- versagen und Pneumonie	Autopsie: Plasmozytom, Bronchopneu- monie, Pyelone- phritis, Myelomniere;
Leuko: 12.450 Thrombo: 220.000	Hb:16,8g/ 100 ml Erythro.: 5,6 Mill.	Beobachtungszeit 1 Jahr; in dieser Zeit keine Ver- änderungen; Allgemeinzu- stand gut; Cytostatika- Therapie noch nicht in- diziert	Eine cyto- genetische Un- tersuchung ergab einen normalen Befund
Leuko: 4.350 Retik.: 34,2% Thrombo: 214.000	Hb:15,6g/ 100 ml Erythro.: 4,83 Mill.	Innerhalb von 5 Jahren 3 x stationärer Aufent- halt, wobei d. Diagnose bestätigt wurde. Zunahme der Osteodestruktionen v. a. i. Ber. d. Schädel- kalotte. Langjährige Gaben von Cytostatika u. Gammaglobulin	Doppelpara- proteinämie bestand nur in den ersten 3 J. Danach nur noch IgG-Para- proteinämie

Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Ges. Eiw. (g/100 ml)	Mobilität u. Konzentration d. M.-Gradienten
5. Or. Ba. 81 w	Rezidivstruma II. Grades, allgemeine Schwäche, Dyspnoe, obstruktive Ventila- tionsstörung aufgr. einer Tracheomalacia, Kopfschmerzen, Schwitzneigung, Polyglobulie	nicht untersucht	6,4	M-Gradient im längs. beta-Ber. P. Alb.: 1 rel% Alb.: 51 " al.-1: 3 " al.-2: 11 " beta-1: 24 " beta-2: 10 "
6. Mo. Ge. 47 m	Umfangreiche Unfall- u. Krankheitsanamne- se, Zustand n. Ma- genresektion; Colon- Carcinom, mäßige Plasmozytomerkrank- ung, Gewichtsabnahme, Allgemeinzustand ohne besond. Befund	Sternum: diffuse Plas- mazellvermehrung Myelotomie: nur mäßig ausge- prägte Plasmo- zytomerkrankung	6,4	P. Alb.: 2 rel% Alb.: 53 " al.-1: 4 " al.-2: 10 " beta-1: 8 " beta-2: 12 " gamma: 11 "
7. Ho. Er. 63 m	Anfangs guter Allge- mein- u. Ernährungs- zustand, erhöhter Blutdruck, Rötung d. Gesichts, Palmar- u. Plantarerythem, Er- müdungserscheinun- gen, Konzentrations- schwäche, Nervosi- tät, Hernie inguina- lis	Myelotomie: geringe diffuse Vermehrung kaum atypischer Plasmazellen; kein Beweis für Plasmo- zytom	6,7	P. Alb.: 1 rel% Alb.: 55 " al.-1: 4 " al.-2: 7 " beta-1: 13 " beta-2: 16 " gamma: 4 "
8. Ro. Jo. 73 m	Verd. auf Plasmozyt. Glieder- u. Knochen- schmerzen, Zentral- arterienverschuß am r. Auge, Diabet. mell., Emphysem, Gefäßsklerose, Herz- insuffizienz, Zust. nach Zweidrittel- resektion des Ma- gens	Myelotomie: deutliche Ver- mehrung teils typ., teils atyp. Plasma- zellen, verein- zelt mehrker- nig, vorwiegend herdförmig an- geordnet	7,0	P. Alb.: 1 rel% Alb.: 56 " al.-1: 2 " al.-2: 6 " beta: 19 " gamma: 16 "
9. Sch. Ma. 58 m	Verdacht auf Plas- mozytom, langjährig- e Anämie (früher bereits Bluttrans- fusion), reduzier- ter Allgemeinzus- tand, Lungensteck- schuß, keine Hepa- tosplenomegalie	Sternalmark: Eisenmangelzu- stand, auffal- lend reichliche Beimengung von Plasmazellen u. Monozyten. Plas- mozytom nicht auszuschließen	7,6	P. Alb.: 1 rel% Alb.: 53 " al.-1: 2 " al.-2: 6 " beta-1: 3 " beta-2: 10 " gamma-1: 6 " gamma-2: 19 "

Typ der Paraprot.	Ultra-Zentrifugenuntersuchung	Röntgenbefund	8KS	Bence-Jones-Protein	AMS P.Ig.
IgGK + IgAK (IgG:1234, IgA:955 mg/100ml)		Schädel: kein Hinweis auf Plasmo- zytom; Trachea: tra- cheomalazische Verlegung des Lumens	20/ 48	negativ	Emphysem- bronchi- tis? IgM: 96 mg/100ml
IgAL+ IgGL (IgG:926, IgA:1416 mg/100ml)		kein Hinweis auf Plasmo- zytom	5/ 22 (197α 53/ 92)	negativ	nein IgM: 256 mg/ 100ml
IgGK + IgGL (IgG: 2258 mg/ 100ml)	A-Fraktion: 4,22 - 77,95 % G-Fr.: 6,5-20,1% M-Fr.: 16,95 - 1,95 %	Aufhellungs- areale in der Schädelkalotte als Venensi- nus gedeutet, Porose der WS, keine Osteo- lysen	11/ 26	im Serum Bence- Jones- Protein v.Lamb- da-L- Ketten- Typ	vorüber- gehende In- fektion = AMS ? IgA: 187 mg/ 100ml IgM: 162 mg/ 100ml
IgGL + IgAK (IgG: 3879 mg/ 100ml IgA: 1012 mg/ 100ml)		Schädel: Verdacht auf Osteolysen, Wirbelsäule: keine Osteo- lysen	13/ 30	negativ	IgM: 58 mg/ 100ml
IgGL + IgAL	4,55 S _{20w} A=58,5% 7,12 S _{20w} G=41,5%	Thorax: Zust. nach Empyem rechts, Teil- resektion der mittleren Rip- pen, Lungen- emphysem, Lun- gensteckschuß	16/ 40 bis 4/11	negativ	nein

Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure

Calcium
Natrium
Kalium

Sonstige
biochemische
Befunde

-----	4,7 mval/l	ALPH 12,2 mU/ml
0,72 mg/100 ml	140 mval/l	
6,0 mg/100 ml	4,1 mval/l	

12 mg/100 ml	5,0 mval/l	ALPH 18 mU/ml
0,81 mg/100 ml	139 mval/l	
7 mg/100 ml	4,5 mval/l	

21 mg/100 ml	4,0 - 4,5	ALPH 18 - 33
-----	mval/l	mU/ml
5,12 mg/100 ml	137 mval/l	SAPH 4,5 - 7,5
	3,8 mval/l	mU/ml

21 mg/100 ml	4,4 mval/l	ALPH 60 mU/ml
0,6 mg/100 ml	138 mval/l	SAPH 9,5 mU/ml
6,3 mg/100 ml	4,4 mval/l	

-----	ausgeglichen	ALPH normal, Transaminasen normal, Eisen- bindungskapazität erhöht (392 mikro- gr./100 ml)
-------	--------------	--

Blutbild		Krankheitsverlauf	Sonstiges
WBZ	RBZ	und -dauer	

Leuko:	Hb: 17,8g/	Während des klin. Aufenthalts
4.600	100 ml	heftiger Dyspnoeanfall. Ra-
Thromb.:	Erythro.:	dio-Jod-Ther. nicht erfolg-
172.000	5,99 Mill.	versprechend. Keine weiteren
		Untersuchungen, da vorher
		entlassen.

Leuko:	Hb: 11g/	Die Entfernung d. Colon-	Die Doppel-
9.200	100ml	Ca.-Rezidiv wurde ange-	paraprotein-
Retik.:	Erythro.:	raten	ämie be-
1 %	4,26 Mill.		stand nur
Thromb.:			zeitweise
140.000			

Leuko:	Hb: 14,7g/	Plasmozytom nicht nachge-
4.500	100 ml	wiesen, in 1-jähr. Beob.
Thromb:	Erythro.:	zeit keine auffällige Ver-
134.000	4,41 Mill.	schlechterung, Antihyper-
		tonika-Therapie, Hernio-
		tomie

Leuko:	Hb: 14,8g/	Therapie der Herzinsuff.,
5.770	100 ml	Cytostatikabehandl. bei
Thromb.:	Erythro.:	Entlassung als noch nicht
226.000	5,0 Mill.	notwendig erachtet

Leuko:	Hb: 47 g/
4.300	10 ml
	Erythro.:
	3,70 Mill.

Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Ges. Eiw. (g/100 ml)	Mobilität u. Konzentration d.M.-Gradienten
10. Kü.Ro. 78 m	Plasmozytom u. event. M. Waldenström, Schmerzen an unterer BWS u. oberer LWS, Anämie, keine tast- bare Hepatospleno- megalie, schlechter Allgemeinzustand, multiple Sugillation- en u. petechiale Blutungen i.B. der Extremitäten	Sternalmark: massenhaft zu Klumpen geballte polymorphe Plas- mazellen, teils mehrkernig, mit reichlich Mito- seformen	7,8	bei einem GE von 8,7 g/100ml P.Alb.: 1 rel% Alb.: 32 " al.-1: 3 " al.-2: 5 " beta: 6 " gamma: 53 "
11. Eh.Ul. 61 m	Verdacht auf Plasm- ozytom, Schmerzen im Bereich der Rippen und der Beckenschaufeln		6,5	Alb.: 49 rel% al.-1: 6 " al.-2: 8 " beta: 20 " gamma: 17 "
12. Mo.Ma. 50 w	Plasmozytom?, Ge- wichtsabnahme,	In der Kno- chenmarksüber- sicht wolkenar- tige Verdicht- ungen von "Ei- weißkörpern". Plasmazellen nicht vermehrt. Kein Hinweis auf M. Walden- ström	8,0	P.Alb.: 1 rel% Alb.: 38 " al.-1: 4 " al.-2: 9 " beta-1: 6 " beta-2: 14 " gamma-1: 19 " gamma-2: 8 "
13. Be.Ro. 79 w	Polymorphes Immuno- zytom; Müdigkeit, Gewichtsverlust; zunehmende Lymph- knotenschwellungen cervikal, axillär u. inguinal; Belastungs- insuffizienz des Herzens bei Car- diosklerose; leichter Diab.mell. (Malignes Lymphom)	Abschl. histol. Diagnose: Polymor- phes Immunozy- tom (Halslymph- knoten); Vor- herrschten kl. Lymphozyten, massenhaft ba- sophile Zellen, einzelne Rie- senformen, viele große Blasten, plasmacytoide Zellen.	8,0	P.Alb.: 1 rel% Alb.: 53 " al.-1: 4 " al.-2: 12 " beta: 9 " gamma: 21 "

Typ der Paraprot.	Ultra-Zentrifugenuntersuchung	Röntgenbefund	BKS	Bence-Jones Protein	AMS P.Ig.
IgGK + IgMK (IgG: 5848 mg/ 100ml IgM: 1367 mg/ 100ml		Thorax: Emphysem, Rippen: keine ossären Destruktionen, Schädel: k. Osteolysen, osteolytische Veränderungen an 8KW 12, LWK 2-5, os sacrum u. os ileum	150/ 165	positiv: nein Kappa- L-Ketten- Typ	IgA: 115 mg/ 100ml
IgGK + IgAK (IgG: 640 mg/ 100ml IgA: 640 mg/ 100ml	M-Fraktion: 18,45 - 2,3 rel% G-1-Fr.: 9,865 - 0,7 rel% G-2-Fr.: 6,892 - 16,16 rel% A-Fraktion: 4,66 - 80,4 rel%	Defekt in rechter Beckenschaufel, metastasenverdächtige Herde in den Schambein-ästen, in d. Schädelkalotte u. i. B. der Rippen	75/ 93	starke B.-J.-Proteinurie	IgM: 22 mg/ 100ml
IgMK + IgMK (440 mg/ 100ml)	5,50 S _{20W} A=55,13%; 7,74 S _{20W} G=8,79%; 19,06 S _{20W} M=36,08%	keine destruierenden Prozesse in Schädel, Thorax oder prox.Oberarmdrittel	105/ 115	vermutlich	IgG u. IgA im Normbereich
IgGK + IgMK (IgG: 1834 mg/ 100ml IgM: 1378 mg/ 100ml		Thorax: Mediastinalverbreiterung; Schädel; HWS, BWS u. LWS: nur geringfügige degenerative Veränderungen, keine Osteolysen; Becken: keine Osteodestruktionen	85/ 105 43/ 67	?	Bronchopneumonie nach grip-pallem Infekt IgA: 45 mg/ 100ml

Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure

Calcium
Natrium
Kalium

Sonstige
biochemische
Befunde

im Normbereich

65 mg/100 ml
5,5 mg/100 ml

7,1 mval/l
162 mval/l
2,65 mval/l

ALPH 1,08 mMol E
SAPH 0,45 mMol E

normal
normal
6,8 mg/100 ml

ALPH, Trans-
aminasen
normal
Kupfer 194 g/100ml

normal
normal
normal

normal
normal
normal

LDH 483 mU/ml

Blutbild WBZ	RBZ	Krankheitsverlauf und -dauer	Sonstiges
Leuko: 3.100	Hb:10g/ 100 ml	Bestrahlung erfolglos, ebenso kein Erfolg durch cytostat. Behandlung (Endoxan, Ultralan); Leukozytensturz d. Cytostatika	
Thromb.: 186.000	Erythro.: 2,68 Mill.		
Leuko: 17.200	Hb:56 %		
Thromb.: 70.000	Erythro.: 2,65 Mill.		
Leuko: 4.200	Hb:13,1g/ 100 ml Erythro.: 4,2 Mill.	Therapievorschlag: Alkeran, Cyloric, Urbason	
Leuko: anfäng- lich 150.000, unter Therapie auf 16.000 zurück- gehend; 74% bis 94 % Lympho- zyten; Thromb: 244.000	Hb. 13,8 g/ 100 ml Hkt 40 %; Erythro.: 4,5 Mill.	Anfängliche klinische und histologische Diagnose: CLL; Schlußdiagnose: Ma- lignes Lymphom. Während der Beobachtungszeit vor- übergehende Verschlechterung. Zuerst Leukeranthérapie, später LK-Bestrahlungen. Lymphozytose bleibt bestehen. Tod in Kachexie; Dauer 1 Jahr.	1967 Hyster- ektomie mit Nachbestrah- lungen

Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Ges. Eiw. (g/100 ml)	Mobilität u. Konzentration d.M.-Gradienten
14. En.In. 74 w	M. Waldenström mit ausgeprägtem Hyper- viskositätssyndrom. Immunozytom. Herzinsuffizienz u. schwere Mikrozirkula- tionsstörungen, Anämie nach gastro- intestinaler Blut- ung, mäßiger All- gemeinzustand, Ge- wichtsverlust, Übel- keit, Derbe, indolente LK in Axilla u. Leiste links. In beiden Kniege- lenken Schmerzen u. Reibegeräusche.	Sternalpunkt: typisches Bild für M. Walden- ström mit Ver- mehrung lympho- ider Zellen. Kaum Plasmazell- vermehrung. Beckenkammbiopsie: kein aus- reichendes Kor- relat für Para- proteinämie, jedoch starke Proliferations- steigerung der Granulopoese u. ausgeprägte Osteoporose	11,44	Alb.: 28 rel% al.-1: 3 " al.-2: 7 " beta: 9 " gamma-1: 35 " gamma-2: 18 "
15. 88.El. 68 w	Außer Schwindel- anfällen (durch cerebro-vaskuläre Störung im verte- bro-basilären Ver- sorgungsgebiet) kein wesentlicher pathologischer Befund	Myelotomie: Kein Anhalt für ein Plas- mozytom	7,7	P.Alb.: 1 rel% Alb.: 54 " al.-1: 3 " al.-2: 8 " beta: 9 " gamma-1: 8 " gamma-2: 17 "
16. El.Ce. 64 w	Plasmozytom, Niereninsuffizienz, Anämie	Sternalpunktat: Plasmazellen eindeutig ver- mehrt, meist klein bis mit- telgroß, aber auch Zellen m. rel. breitem Zy- topl. saum u. deutl. Nukleolen bei etwas aufge- lockter Kern- struktur	9,5	Alb.: 35 rel% al.-1: 4 " al.-2: 5 " beta: 5 " gamma: 51 " (2.4.76)

Typ der Paraprot.	Ultra-Zentrifugenuntersuchung	Röntgenbefund	BKS	Bence-Jones-Protein	AMS P.Ig.
IgAL + IgML (IgA: 3965 mg/ 100ml IgM: 4887 mg/ 100ml)	4,95 S _{20w} A=46,9%; 7,64 S _{20w} G=8,9%; 11,15 S _{20w} M ₁ =33,0% 14,52 S _{20w} M ₂ =nicht ausmeßbar 18,72 S _{20w} M ₃ =11,2%	Thorax: Lungenstau- ung bei Herz- dilatation. Schädel: un- auffällig. BWS u. LWS: Spondylo- chondrosis bei Skoliose. Kein Hinweis auf Plasma- zytom.	138/ BJK 140		nein IgG: 750 mg/ 100ml
IgGK + IgAK (IgG: 2112 mg/ 100ml IgA: 489 mg/ 100ml)	4,76 S _{20w} A=84,4% 7,35 S _{20w} G=15,5 %	HWS, BWS, LWS: 6/15 nein keine Zeichen für Osteodestr. Thorax: Zeichen für Lungenemphy- sem.			nein IgM: 42 mg/ 100ml
IgGK + IgAK (IgG: 1190 mg/ 100ml IgA: 4253 mg/ 100ml)		Schädel: un- auffällig; Thorax: un- auffälliger Herz-Lungen- Befund; Pyelogramm: keine ent- zündliche Deformierung, keine Ab- flußbehin- derung	größ-im Se- rum u. 150/ Urin 1.h BJK		Colisep- sis mit Colibakt. in Urin u. Serum IgM: 27 mg/ 100ml

Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure

Calcium
Natrium
Kalium

Sonstige
biochemische
Befunde

normal
normal
normal

normal
normal
normal

Cholesterin-
ester
1060 mg/100 ml

normal
normal
normal

normal
normal
normal

normal

317 mg/100 ml
10,8 mg/100 ml

3,9 mval/l
128 mg/100 ml
5,4 mg/100 ml

Bikarbonat
13,6 mg/100 ml

Blutbild WBZ	RBZ	Krankheitsverlauf und -dauer	Sonstiges
Leuko: 6.800 Thromb.: 123.000	Hb:10,11g/ 100 ml Erythro.: 3,85 Mill. HbE 26,2pg	Beobachtung seit 2 Jahren. Während dies. Zeit Verschl. d. Zustandes. Auftreten von vergrößerten LK. Nach mehrma- liger Plasmaphorese u. gleich- zeitiger cytostatischer Thera- pie eindeutige Besserung des Krankheitsbildes. Bei der letz- ten Untersuchung Anfang 1978 kaum Beschwerden mit starker Ab- nahme der Paraproteinkonzentra- tion.	Erhöhte Viskosität 25 ⁰ :11,65 cSt. 10 ⁰ :34,17 cSt. 37 ⁰ : 6,32 cSt.
Leuko: 6.500 Thromb.: 222.000	Hb:14,0g/ 100 ml Erythro.: 4,69 Mill. Hkt 41,7 % HbE 29,8 pg Retikuloz.: 4-12 Promil.	Patientin in gutem AZ und EZ. Während 13-monatiger Beob- achtung keine Verschlechterung. Aufhören der Schwindelanfälle.	
Leuko: 7.900 nach Al- keran zurück- gehend; Thromb.: 210.000- 90.000	Hb:5,15 g/ 100 ml Hkt: 17 % Retikulo- zyten: 11%	Krankenhausaufnahme weg. zu- nehmender Schmerzen im re. Ober- bauch. Nach akutem Nierenversa- gen Verlegung in Intensivstation zur Hämodialyse. Nach Entlas- sung guter AZ. Bisher 3 Alkeran- stöße. Beob.dauer 5 Monate	

Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Ges. Eiw. (g/100 ml)	Mobilität u. Konzentration d. M.-Gradienten
17. V. Po. 52 m	Plasmozytom	Sternelpunktion: Plasmazellver- mehrung	10,0	Alb.: 45 rel % al.-1: 8,6 " al.-2: 13,4 " beta-1: 6,0 " beta-2: 11,0 " gamma-1: 9,8 " gamma-2: 6,2 "
18. Ma. He. 59 w	Plasmozytom	Plasmozytom mittleren Reifegrades	12,87	Alb.: 31,3 rel % al.-1: 4,8 " al.-2: 10,8 " beta: 12,8 " gamma-1: 6,2 " gamma-2: 34,1 "
19. La. Jo. 65 m	Plasmozytom, allg. Arterioskler., apopl. Insult, periphere Durchblutungsstör., dekomp. Hypertonus, Darmblutung (final), Urämie	Myelotomie: diff. Plasmozytose m. Verm. v. polym. Proplasmozyten. Mäßige Fibrose. Einschränkung d. Erypoese. Atyp. Megakaryozyten m. homog. Einla- gerung im Plasma	9,62 12,24 15,00	Alb.: 27,0 rel % al.-1: 4,0 " al.-2: 5,0 " beta: 7,0 " gamma-1: 38,0 " gamma-2: 19,0 "
20. Ma. Al. 52 m	Plasmozytom, Zust. nach subarachnoida- ler Blutung	Sternelpunkti- on: Plysmozytom m. Vermehrung v. typischen, wenig polymorphen Plasmazellen	11,75	Alb.: 22,5 rel % al.-1: 5,0 " al.-2: 3,5 " beta: 7,0 " gamma: 62,0 "
21. Ke. Er. 52 w	Plasmozytom	Plasmozytom	4,96	Alb.: 39,9 rel % al.-1: 5,7 " al.-2: 7,4 " beta: 17,8 " gamma-1: 16,3 " gamma-2: 12,9 "
22. El. He. 66 m	Plasmozytom, Zustand nach Magenresektion, wegen chron.-hyper- troph. Gastritis u. Ulkus. Prostatahy- pertrophie, Spond. def., Arterioskler.	Myelotomie: Mäßi- ge bis starke Plasmazellenver- mehrung perivas- kulär in mehr diffuser Anord- nung. Geringe Mastzellvermehrung	8,25	Alb.: 47,7 rel % al.-1: 6,3 " al.-2: 9,4 " beta: 10,8 " gamma-1: 9,0 " gamma-2: 16,8 "
23. Ka. 88 m	Plasmozytom, M. Waldenström, Morbus Paget, pectanginöse Beschwerden, Ge- wichtsverlust, He- patosplenomegalie	Knochenmark: knötchenförmig angeordnete lymphocytoide Zellen, poly- morphe Plasmaz. mit Russel- Körperchen	9,62	Alb.: 30,0 rel % al.-1: 6,5 " al.-2: 8,5 " beta-1: 30,0 " beta-2: 14,5 " gamma: 10,5 "

Typ der Paraprot.	Ultra-Zentrifugenuntersuchung	Röntgenbefund	BKS	Bence-Jones-Protein	AMS P.Ig.
IgGK + IgGK		Osteolysen im Schädel	108/ 140	positiv	nein
IgGK + IgAK		Osteolyse in der gesamten WS. Fraktur d. 2. LWK. Keilförm. Deform. d. 6., 7., 10. u. 12. BWK	135/ 146	positiv	chron. Bronchitis, Harnwegsinfektionen
IgAK + IgAL		Osteolyse in Becken u. Rippe, allgemeine Osteoporose, Coxarthrose, Spondylarthr.	86/ 124; 145/ 147; 154/ 156	negativ	nein
IgGK + IgGK		Osteolysen in Becken, Obersch., re. O'arm, Rippen, Sternum, LWS	96/ 121; 112/ 120	negativ	seit 1954 gehäufte grippale Infekte m. Fieber u. v. ln. Dauer
Bence-Jones-Protein v. Lambda-Typ		Osteolysen im Schädel	16/ 31	positiv	1965 an Sepsis inf. Handphl. gestorb.
IgGK + IgAL		keine Osteolysen, Osteoporose d. BWS	16/ 35	negativ	nein
IgAK + IgMK (IgA: 4,437 mg/ 100ml IgM: 980 mg/ 100ml	A-Komp.: 4,95-47,5% G-Komp.: 6,85S-46,4% M-Komp.: 18,95S- 6,1%	Osteoporose d. gesamten Skelets, Osteolysen an Femur und Humerus, Verschattungen im Becken	146/ 149	positiv	nein

Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure

Calcium
Natrium
Kalium

Sonstige
biochemische
Befunde

40 mg/100 ml
2,85 mg/100 ml

4,2 mval/l

ALPH 18 1E
HCO₃-24 mval/l

Blutbild WBZ	RBZ	Krankheitsverlauf und -dauer	Sonstiges
		Krankheitsbeginn 1961. Ständig Schmerzen in den Arm- und Schultergelenken. Kachexie. Exitus 1964	
		Behandlung mit Melphalan. Beobachtungsdauer bis 1972 (insgesamt fast 5 Jahre)	Keine Zeichen für Nierenin- suffizienz
		Krankheitsbeginn 1955, Dauer 7 Jahre. Starke Splenomegalie, Hepatomegalie, Anämie. Allm. Zunahme v. S.Ca. bis 14 mg/100 ml. Plasmazyten-Herde in Schleimhäuten. 2 % Plasmaz.i. Blut. Geringe Paraproteinurie. Thrombopenie.	Urämie (final), Rest-N bis 162 mg/100ml
		Krankheitsbeginn 1954, Beob. d. 4 Jahre, Okt. 57 subarach. Bl. m. Bewußt- losigkeit, leichte Anämie	im Blut 1 % Plasma- zellen, Rest-N bis 138 mg/100ml
			keine Zeichen für Nieren- insuffizienz
			Leber- parenchym- schaden, keine Zeichen für Nieren- insuffizienz
Leuko: 3.000 Thromb.: 60.000	Hb: 10 g/ 100 ml Erythro.: 2,55 Mill.	4 1/2 Mon. in Behandlung, Bluttransfusionen, Alkerangaben, frischer Herzhinterwandinfarkt, Tod d. Herz-Kreislaufversagen nach Pneumonie	Sia-Test: neg. Immuno- fluoreszenz- untersuchung, Sektionsbe- fund bestä- tigt Diagnose

3.2. METHODIK

3.2.1. Gesamteiweiß

Das Gesamteiweiß wurde nach der Biuretmethode von WEICHSEL-BAUM bestimmt.

3.2.2. CAF-Elektrophorese

Die elektrophoretische Trennung wurde mittels CAF-Elektrophorese vorgenommen (Mikrozonelektrophorese-Gerät der Fa. BOSKAMP⁺). Es wurden Celluloseacetatfolien der Größe 25,5 : 14 mm verwendet und Na-Veronal-Na-Acetat-Puffer mit p_H 8,6, der mit Aqua dest. im Verhältnis 1 : 1 angesetzt wurde. Trennzeit war 25 Minuten bei 250 V Spannung. Die Färbung erfolgte mit "Amidoschwarz 10 B", die Entfärbung mit Methanol/Eisessig 10 : 1. Die Extinktionsmessung der getrennten Proteine erfolgte mit dem Extinktions-Integral-Schreiber E 3 der Fa. Carl Zeiss⁺⁺).

3.2.3. Immunelektrophorese

Die immunelektrophoretischen Untersuchungen wurden nach der Methode von GRABAR und WILLIAMS (53) in der Modifikation von SCHEIDEGGER (121) als Mikroverfahren (Elektrophoreseeinrichtung der Fa. CAMAG⁺⁺⁺) durchgeführt:

⁺) Fa. BOSKAMP GmbH, 5303 Hersel b. Bonn

⁺⁺) Carl Zeiss, 7082 Oberkochen

⁺⁺⁺) Fa. CAMAG, CH-4132 Muttenz, Schweiz

2%iger Agar wurde in einem kochenden Wasserbad 30 Minuten lang erhitzt und der flüssige Agar auf vorher eingefettete und gekennzeichnete Objektträger gebracht. Auf jedes Glasplättchen wurden 2 ml gegossen. Die elektrophoretische Auftrennung erfolgte bei 200 Volt und 45 mA in 90 Minuten unter Verwendung von Na-Veronal-Na-Acetat-Puffer mit einer Ionenstärke von 0,05, p_H 8,6.

Anschließend wurde die Antikörperrille ausgehoben und mit 0,1 ml Antiserum gefüllt. Nach 12 - 14 Stunden Diffusion erfolgte das Auswaschen der Plättchen in 0,9 % NaCl-Lösung für 24 Stunden, anschließend Trocknen und Färben mit Azokarmin.

Als Antiseren wurden verwendet polyvalente Antihumanseren, trivalentes Anti-Ig-Serum, monospezifische Anti-IgG-, -IgA-, -IgM-Seren sowie Antileichtkettenseren vom Typ Kappa und Lambda. Die Antiseren stammten zumeist von der Fa. Behringwerke, z. T. aber auch von der Fa. Hyland und der Fa. Organon teknika.

3.2.4. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline bzw. Paraproteine erfolgte nach der von MANCINI et al. (90) entwickelten Methode der einfachen radialen Immunodiffusion in der Modifikation von AUGENER (5). Es wurden handelsübliche Tri-Partigen-Immunodiffusionsplatten der Behringwerke⁺) und für stark verminderte IgA- und IgM-Werte

⁺) Behringwerke AG, Frankfurt (M) 80

Low-Level Diffu-Gen-Platten der Oxford Laboratories[†])
verwendet.

3.2.5. Ultrazentrifugenuntersuchung

Die sedimentationsanalytische Untersuchung erfolgte in der Ultrazentrifuge Modell E/analytisch der Firma Beckmann-Spinco bei 59.780 U/min. und 20°C. Photographiert wurde bei einem Phasenwinkel von 60 und 180°.

3.3. ERGEBNISSE

3.3.1. Häufigkeitsverteilung von 23 Doppelparaproteinämien hinsichtlich der Schwer- und Leichtketten und zugehörige Diagnosen

Hinsichtlich der Klassenverteilung ergaben sich bei den 23 Doppelparaproteinämien folgende Häufigkeiten:

IgG	+	IgG	4mal
IgA	+	IgG	12mal
IgG	+	IgM	2mal
IgA	+	IgA	1mal
IgA	+	IgM	2mal
IgM	+	IgM	1mal
BJP	+	BJP	1mal

Somit ist die Kombination IgG + IgA die häufigste, die zweithäufigste IgG + IgG mit unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität.

[†]) Oxford Laboratories GmbH

Von den 46 Paraproteinen gehören 22 der Klasse IgG, 16 der Klasse IgA, 6 der Klasse IgM und 2 den Bence-Jones-Proteinen an.

In Tabelle 8 sind die 23 eigenen Doppelparaproteinämien sowohl aufgrund ihrer schweren als auch leichten Ketten eingeteilt (vgl. auch Abb. 8). Bei den einzelnen Kombinationen sind die entsprechenden Diagnosen angegeben.

Tabelle 8: Einteilung von 23 Doppelparaproteinämien hinsichtlich Klassenzugehörigkeit, Leichtkettentyp und Diagnose

IgGK + IgGK	2	2x Plasmazytom
IgGK + IgGL	1	Genese ungeklärt, kein Plasmazytom-nachweis
IgGK + IgAK	7	4x Plasmazytom, 1x Verdacht auf Plasmazytom, 1x Rezidivstruma, 1x benigne Doppelparaproteinämie
IgGK + IgAL	1	Plasmazytom
IgGK + IgMK	2	1x Plasmazytom + evtl. M. Waldenström 1x Polymorphes Immunozytom
IgGL + IgGL	1	M. Hodgkin
IgGL + IgAK	1	Verdacht auf Plasmazytom
IgGL + IgAL	3	1x Plasmazytom, 1x Verdacht auf Plasmazytom, 1x Plasmazytom + Colon-Carcinom
IgAK + IgAL	1	Plasmazytom
IgAK + IgMK	1	Plasmazytom + M. Waldenström + M. Paget
IgAL + IgML	1	M. Waldenström, Immunozytom
IgMK + IgMK	1	Plasmazytom ?
BJPL + BJPL	1	Plasmazytom

13 Komb. 23 Fälle

Am häufigsten sind die Kombinationen von IgG- und IgA-Paraproteinen mit gleichem oder unterschiedlichem Leichtkettentyp sowie Fälle mit zwei Paraproteinen gleichen H-Ketten-Typs und unterschiedlicher L-Ketten-Typen.

Betrachtet man die einzelnen Paraproteinklassen, so zeigen sich unter den 22 Paraproteinen der IgG-Klasse 15x IgGK und 7x IgGL, unter den 16 IgA-Paraproteinen 10x IgAK und 6x IgAL und bei den 6 IgM-Paraproteinen 5x IgMK und 1x IgML. Die zwei Bence-Jones-Proteine gehören dem L-Leichtkettentyp an.

Die prozentuale Häufigkeit unter dem Gesamtkollektiv beträgt somit für IgGK 32,6 %, für IgGL 15,2 %, für IgAK 21,7 %, für IgAL 13 %, für IgMK 10,9 %, für IgML 2,2 % und für Bence-Jones-Proteine L 4,3 %. Das K/L-Verhältnis war bei IgG wie 2 : 1, bei IgA wie 2 : 1,2 und bei IgM wie 5 : 1 (Abb. 8).

Bei den Patienten mit der Kombination IgG + IgG wurde zweimal ein Plasmozytom, einmal eine benigne Doppelparaproteinämie und einmal ein M. Hodgkin festgestellt.

Bei der Kombination IgG + IgA lag sechsmal ein Plasmozytom vor, dreimal Verdacht auf Plasmozytom, einmal Plasmozytom und Colon-Carzinom, einmal Rezidivstruma und einmal benigne Doppelparaproteinämie.

IgG + IgM war einmal mit einem Plasmozytom und einem eventuellen Morbus Waldenström und einmal mit einem Polymorphen Immunozytom verbunden.

Eine IgA + IgA-Doppelparaproteinämie lag bei einem Plasmozytom vor.

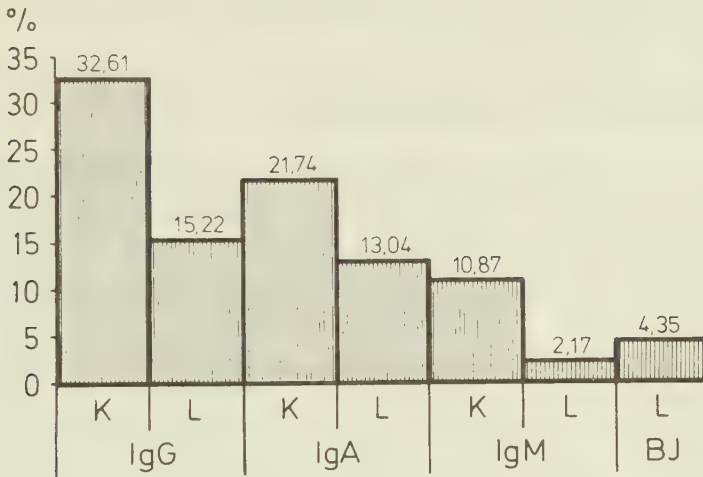


Abbildung 8: Verteilung von Schwer- und Leichtketten
bei 23 eigenen Doppelparaproteinämien

Die beiden Fälle mit IgA + IgM zeigten einmal M. Waldenström bzw. Immunozytom und einmal die Kombination Plasmozytom, M. Waldenström und M. Paget.

Der Patient mit IgM + IgM hatte wahrscheinlich ein Immunozytom, bei dem Fall BJP + BJP lag ein Plasmozytom vor.

Die einzelnen klinischen Daten sind aus Tabelle 7 zu entnehmen.

3.3.2. CAF- und Immunelektrophorese:

Die CAF-Elektrophoresen der 23 Patienten zeigten die in Tabelle 9 dargestellten Fraktionen. Die Paraprotein-Komponenten sind eingerahmt.

Tabelle 9: CAF-Elektrophorese-Werte bei 23 Patienten

Pat. Nr.	Alb.	alpha-1	alpha-2	beta-1	beta-2	gamma-1	gamma-2
Bl.Ir.(1)	48	7	13	10		8	13 +)
We.Ma.(2)	31	7	13	17		32	
Hi.Jo.(3)	46	3	7	8	13	21	
Gr.Jo.(4)	48	6	8	9		5	24
Or.Ba.(5)	51	3	11	24		10	
Mo.Ge.(6)	53	4	10	8	12	11	
Ho.Er.(7)	55	4	7	13		16	4
Ro.Jo.(8)	56	2	6	19		16	
Sch.Ma.(9)	53	2	6	3	10	6	19
Kü.Ro.(10)	32	3	5	6		53	
El.Ul.(11)	49	6	8	20		17	
Mo.Ma.(12)	38	4	9	6	14	19	8
Be.Ro.(13)	53	4	12	9		21	
En.In.(14)	28	3	7	9		35	18
Bä.El.(15)	54	3	8	9		8	17
El.Ce.(16)	35	4	5	9		51	
V.Po. (17)	45	8,6	13,4	6	11	9,8	6,2
Me.He.(18)	31,3	4,8	10,8	12,8		6,2	34,1
La.Jo.(19)	27	4	5	7		38	19
Ma.Al.(20)	22,5	5	3,5	7		62	
Ke.Er.(21)	39,9	5,7	7,4	17,8	16,3	12,9	
El.He.(22)	47,4	6,3	9,4	10,8		9	16,8
Ka. (23)	30	6,5	8,5	30	14,5	10,5	

+) Die Werte sind in Relativ-Prozent zu verstehen. Eingerahmte Zahlen sind M-Komponenten.

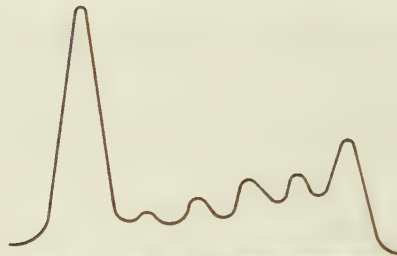
Die M-Gradienten bewegten sich alle im beta- und gamma-Bereich.

In sechs Fällen war nur eine einfache Paraproteinfraction zu sehen, 17mal waren zwei M-Komponenten vorhanden.

Als Beispiel werden hier die CAF- und Immunelektrophorese-Bilder von 6 Fällen wiedergegeben (Abb. 9 - 14).

Es handelt sich dabei um eine IgGK + IgAL- (Abb. 9), eine IgGK + IgAK- (Abb. 10), eine IgGK + IgMK- (Abb. 11), eine IgAL + IgML- (Abb. 12), eine IgGK + IgGK- (Abb. 13) und eine IgAK + IgAL-Doppelparaproteinämie (Abb. 14).

Abb. 9a) Serumelektrophorese-Diagramm
Pat. El.H.
IgGK/IgAL-Doppelparaproteinämie



Alb.	α_1	α_2	β_1	β_2	γ
46,8	6,1	8	11,6	10	17,5
Gesamteiweiß		8,65 g%			

Abkürzungen von S 63 :

NS Normalserum

AHS Anti-Human-Serum

Anti-BJS Anti-Bence-Jones-Serum

Abb. 9b) Immunelektrophoretische Untersuchung
desselben Serums wie bei Abb. 9a



NS +)
AHS (Pferd)
Patient El.H.

NS (1:5 verdünnt)
Anti-IgG (Kaninchen)
Patient El.H.(1:5 verdünnt)

NS
Anti-IgA (Ziege)
Patient El.H.

NS (1:5 verdünnt)
Anti-BJS Typ L
Patient El.H.(1:5 verdünnt)

NS (1:5 verdünnt)
Anti-BJS Typ K
Patient El.H.(1:5 verdünnt)

+) Die Abkürzungen sind auf S. 62 erklärt.

Abb. 10 a) Serumelektrophorese-Diagramm
 Pat. El.C.
 IgGK/IgAK-Doppelparaproteinämie

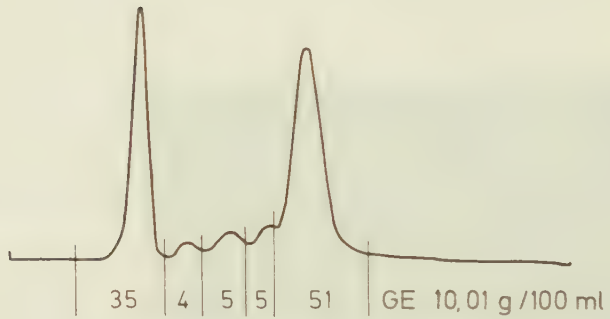


Abb. 10 b) Immunelektrophoretische Untersuchung
 desselben Serums wie bei Abb. 10 a)

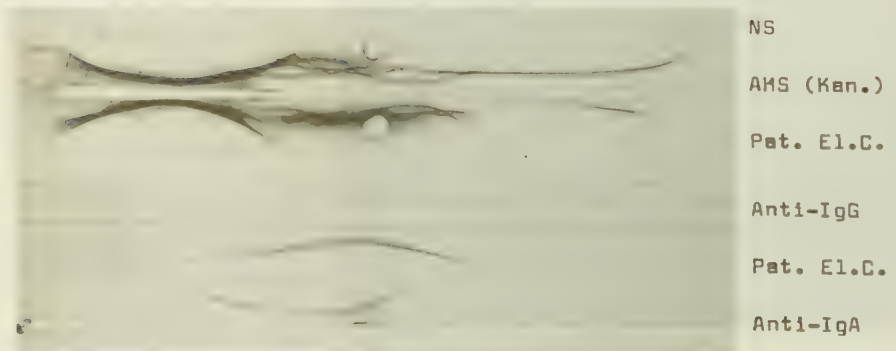


Abb. 11 a) Serumelektrophorese-Diagramm
Pat. Be. R.
IgGK/IgMK-Doppelparaproteinämie

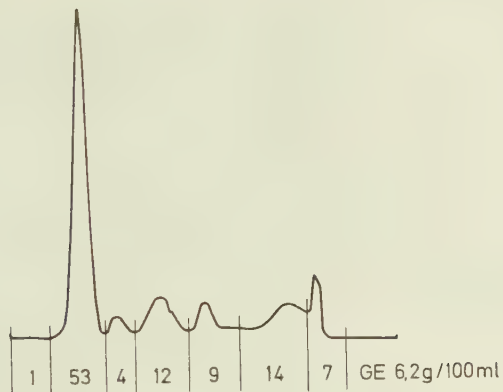
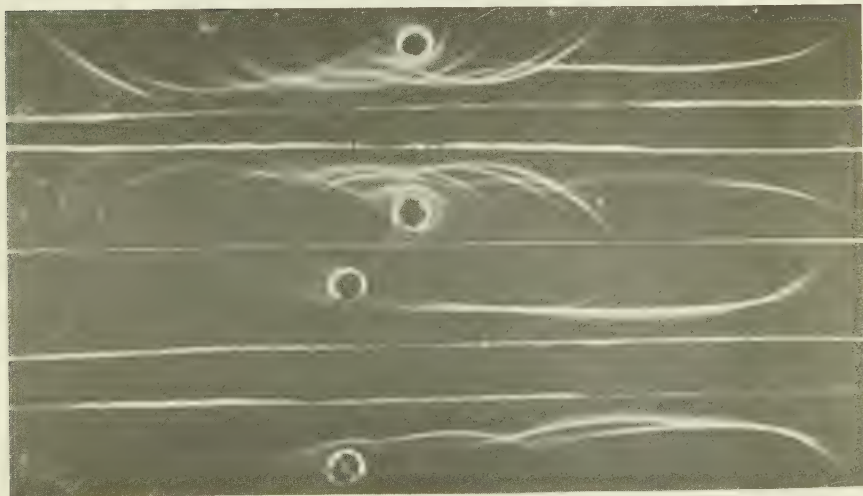


Abb. 11 b) Immunelektrophoretische Untersuchung
desselben Serums wie bei Abb. 11 a



Oberer Bildabschnitt: In der Antikörperrille Anti-Human-Serum. Darüber Normalserum, darunter das Serum des Pat.

Be. R.

Unterer Bildabschnitt: In der Antikörperrille Anti-Ig im Ansatz gegen Normalserum (oben) und Patienten-Serum (unten).

Abb. 12 a) Serumelektrophorese-Diagramm
Pat. En. I.
IgAL/IgML-Doppelparaproteinämie

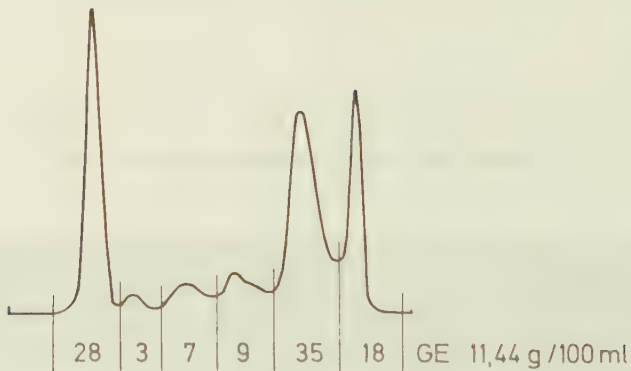


Abb. 12 b) Immunelektrophoretische Untersuchung
desselben Serums wie bei Abb. 12 a

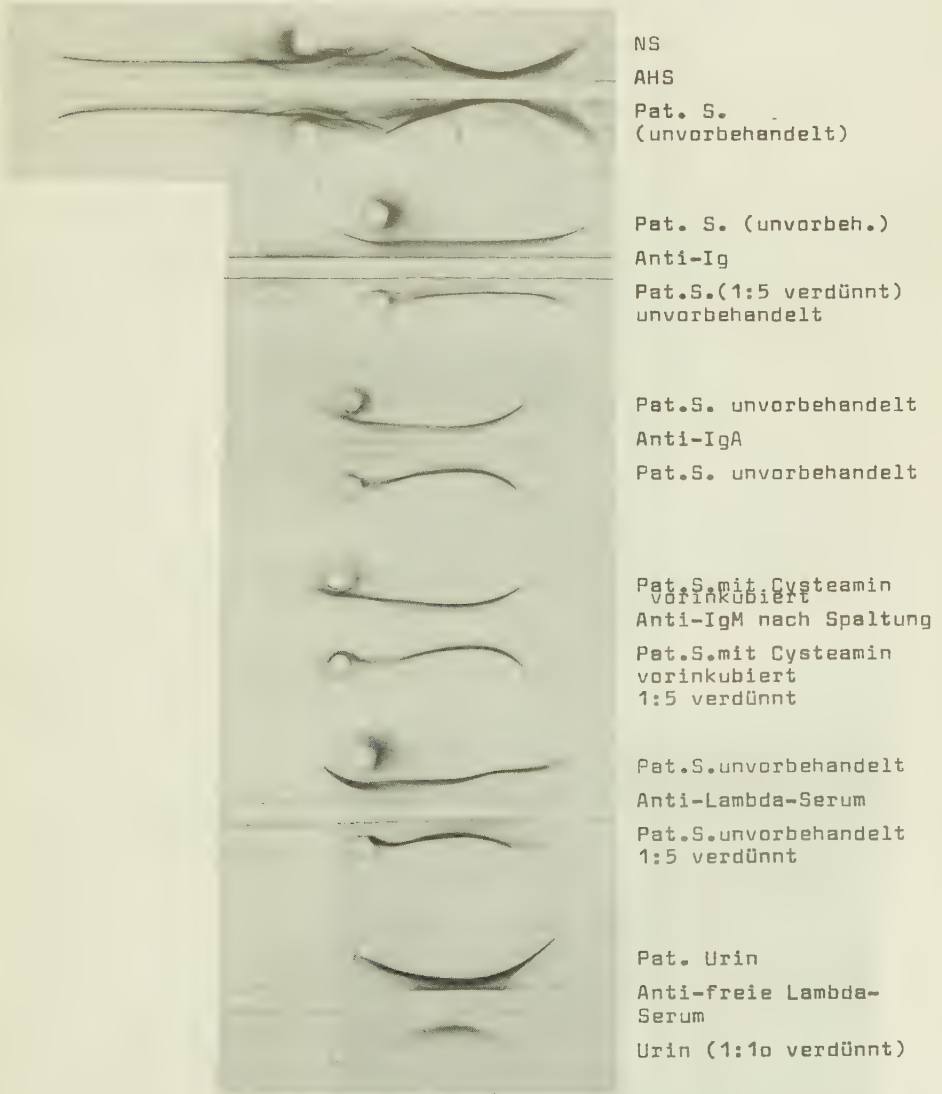


Abb. 13 a) Serumelektrophorese-Diagramm
 Pat. V. Po.
 IgGK/IgGK-Doppelparaproteinämie

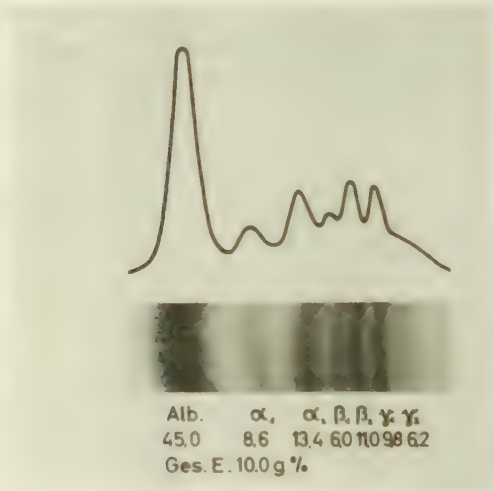
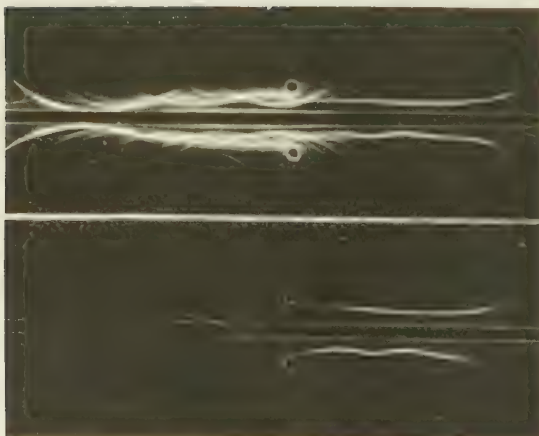


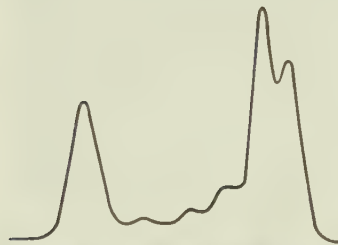
Abb. 13 b) Immunelektrophoretische Untersuchung
 desselben Serums wie bei Abb. 13 a



NS
 AHS (Pferd)
 Pat. S.

NS
 Anti-IgG
 Pat. S.

Abb. 14 a) Serumelektrophorese-Diagramm
Pat. La. J.
IgAK/IgAL-Doppelparaproteinämie



Alb.	α_1	α_2	β	γ_1	γ_2
27,0	4,0	5,0	7,0	38	19
Gesamteiweiß 12,24g%					

Abb. 14 b) Immunelektrophoretische Untersuchung
desselben Serums wie bei 14 a



NS
AHS (Pferd)
Pat. La.J.

NS
Anti-IgA (Kan.)
Pat. La.J.

NS
Anti-BJK
Pat. S.

NS
Anti-BJK
Pat. S.

3.3.3. Quantitative Immunglobulinbestimmung:

Für die Paraproteine wurden folgende Werte bestimmt (die Einzelwerte sind in Abb. 24, S. 96 zusammengestellt):

Durchschnittswert IgG: (N = 10)	2 092 mg/100 ml
höchster Wert:	5 848 mg/100 ml
niedrigster Wert:	640 mg/100 ml
Durchschnittswert IgA: (N = 8)	1 725,5 mg/100 ml
höchster Wert:	6 640 mg/100 ml
niedrigster Wert:	206 mg/100 ml
Durchschnittswert IgM: (N = 4)	1 247,75 mg/100 ml
höchster Wert:	4 887 mg/100 ml
niedrigster Wert:	440 mg/100 ml

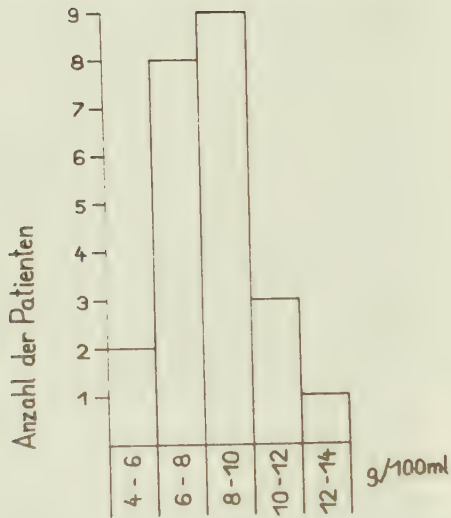
Für die Polyclonalen Immunglobuline ergab sich für IgG eine durchschnittliche Konzentration von 595 mg/100 ml, für IgA von 108 mg/100 ml und für IgM von 89 mg/100 ml. Damit liegen diese in etwa um die Hälfte niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen.

3.3.4. Gesamteiweiß

Bei Stellung der Diagnose hatten die 23 Patienten ein Gesamteiweiß von durchschnittlich 8,22 g/100 ml. Der niedrigste Wert lag bei 4,1 g/100 ml, der höchste bei 12,87 g/100 ml. Im Verlauf der Erkrankung stieg der Wert bei einem Patienten auf 15,0 g/100 ml an (Pat. La. Jo.).

Aus Abb. 15 geht die Verteilung der Gesamteiweißkonzentrationen hervor. Acht Fälle waren im Bereich von 6 - 8 g/100 ml (Normbereich), neun Fälle waren zwischen 8 und 10 g/100 ml.

Abb. 15: Gesamt-Eiweiß-Durchschnittswerte bei
23 Doppelparaproteinämien



3.3.5. Bence-Jones-Protein

Bei 22 Patienten konnten die Bence-Jones-Proteine bestimmt werden. Neunmal war das Ergebnis negativ, neunmal war ein Bence-Jones-Protein vom Kappa-Typ und viermal vom Lambda-Typ vorhanden. Davon konnte einmal das Protein nur im Serum, nicht aber im Urin nachgewiesen werden. Einmal bestand eine Doppel-Bence-Jones-Proteinurie vom Lambda-Typ.

Somit waren 59 % der Fälle Bence-Jones-positiv und 41 % negativ. Das Kappa- zu Lambda-Verhältnis beträgt 2,25 : 1.

3.3.6. Blutkörperchensenkung

Bei 12 Patienten war die Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde höher als 50 mm, bei 7 Patienten höher als 100 mm. Bei 9 Kranken lag sie zwischen 11 und 20 mm und bei 2 im Normbereich. Bei 9 Patienten zeigte sich eine "Sturz"senkung (= 39 %).

3.3.7. Blutbild

3.3.7.1. Rotes Blutbild

Von 17 Patienten hatten 8 eine Anämie unter 12 g/100ml Hb. Der niedrigste Hämoglobinwert war 5,15 g/100 ml. Drei Patienten hatten ein Hb von über 16 g/100 ml. Bei den übrigen lag der Hb-wert zwischen 12 und 16 g/100 ml. In vier Fällen waren die Retikulozyten vermehrt mit Werten von 4 - 34,2 % im peripheren Blut.

3.3.7.2. Weißes Blutbild

Die Leukozytenwerte lagen bei 9 von 17 Patienten unter $6.000/\text{mm}^3$, bei drei zwischen 6.000 und $8.000/\text{mm}^3$ und bei 5 über $8.000/\text{mm}^3$. Die niedrigste Zahl war $1.380/\text{mm}^3$, die höchste $150.000/\text{mm}^3$ bei einem Polymorphen Immunozytom (Pat. Be.Ro.).

Bei 8 von 15 Patienten waren die Thrombozyten vermindert (unter $200.000/\text{mm}^3$).

Der niedrigste Wert war $46.000/\text{mm}^3$.

Die Werte beziehen sich auf die Zeit zu Beginn der Diagnosestellung.

3.3.8. Histologische und immunfluoreszenzmikroskopische Befunde

Bei 21 Patienten lagen histologische Befunde vor. Untersucht wurde durch Sternalpunktion und/oder Myelotomie gewonnenes Knochenmark, in 2 Fällen Halslymphknotenmaterial.

Im Allgemeinen entspricht das histologische Bild dem bei einfachen Paraproteinämien. Wie bei diesem treten zwar unterschiedliche Erscheinungsformen auf, eine Abgrenzung der Doppelparaproteinämien auf histologischer und cytologischer Basis ist - wenn überhaupt - nur selten möglich.

Bei einer Patientin mit dem typischen Bild des Plasmozytoms und Makroglobulinämie Waldenström bzw. Immunocytom (En.In.) und IgAL + IgML-Doppelparaproteinämie konnten immunfluoreszenzmikroskopisch zwei verschiedene Zellsorten festgestellt werden.

Bei einem weiteren Fall (Mo.Ge.) fand man reife und vereinzelt wenig differenzierte plasmazelluläre Zellelemente,

die einer unterschiedlichen Zellpopulation bei Doppelparaproteinämien entsprechen könnten.

Die cytologischen, histologischen und immunofluoreszenzmikroskopischen Untersuchungsbefunde bei Pat. Ka. mit IgAK + IgMK + BJK (Abb. 16) sollen hier wegen einiger Besonderheiten ausführlich dargestellt werden:

Die immunzytologische Untersuchung von Knochenmarkausstrichen beim Patienten Ka. (Abb. 17) zeigte nach Inkubation mit Fluoresceinisothiocyanat markiertem Anti-IgA-Serum zahlreiche Plasmazellen mit einer spezifischen zytoplasmatischen Fluoreszenz. Nach Behandlung mit fluoreszierendem Anti-IgG-Serum waren nur ganz vereinzelt Plasmazellen positiv. IgM konnte in den Zellen dieser Ausstriche mittels fluoreszenzmarkiertem Anti-IgM-Serum nicht nachgewiesen werden. Wie auch die panoptische Färbung zeigte, wurde bei dieser Sternalpunktion Knochenmark aus einem Bezirk aspiriert, in dem sich keine herdförmigen lymphoidzelligen Infiltrate befanden.

Die zytologische Untersuchung des Sternalpunktats (Abb. 18) ergab eine ausgeprägte Vermehrung polymorpher Plasmazellen (Abb. 18, untere Bildhälfte), daneben Bezirke mit dichten Komplexen lymphozytärer Infiltrate, reichlich Gewebsmastzellen und nur wenig Plasmazellen (Abb. 18, obere Bildhälfte).

Die histologische Untersuchung der mittels Myelotomie gewonnenen Markzylinder (Abb. 19 b) ergab unregelmäßig angeordnete Knochenbälkchen mit typischer Mosaikstruktur. Im fibrosierten Mark befanden sich knötchenförmig angeordnete lymphozytäre Infiltrate und zahlreiche atypische Plasmazellen. Histologische Diagnose: Morbus Paget + Plasmozytom + Morbus Waldenström bzw. Immunozytom.

Das histologische Bild im Knochenmark wird somit von zwei Zelltypen beherrscht:

1. Knötchenförmig angeordnete lymphozytoide Zellen (Abb. 18).
2. Polymorphe Plasmazellen mit zahlreichen intraprotoplasmatischen Russel-Körperchen.

Die Knötchenförmige Wucherung lymphoider Zellen im Knochenmark, deren Chromatin gelegentlich eine radspeichenförmige Form erkennen läßt, sowie die Gewebemastzellen und die Follikelhyperplasie der Milz entsprechen dem morphologischen Bild des Morbus Waldenström. Die grauweißen, glasigen Herde im Knochenmark und die diffuse Vermehrung der polymorphen Plasmazellen sprechen für ein Plasmozytom. Obwohl eine geringe Vermehrung reifer Plasmazellen innerhalb der lymphozytoiden Infiltrate auch beim Morbus Waldenström vorkommt und manchmal in den Vordergrund treten kann, lassen die Befunde keinen Zweifel daran, daß hier die beiden Krankheiten - Morbus Waldenström und Plasmozytom - nebeneinander bestehen. Das Knochenmark zeigt (Abb. 18) neben den lymphoiden Infiltraten eine ausgedehnte diffuse Wucherung polymorpher Plasmazellen mit zahlreichen intraprotoplasmatischen Russel-Körperchen (sog. mulberry cells), wobei diese Plasmazellherde von den lymphatischen Infiltraten scharf getrennt sind. Die röntgenologisch nachgewiesene Knochenverdichtung des Beckens, das histologische Bild, die schwere Arteriosklerose sowie die grenzwertigen Befunde der alkalischen Phosphatase und das hohe Alter des Patienten sprechen für ein Morbus Paget, der mit größter Wahrscheinlichkeit als ein eigenes, von der Makroglobulinämie Waldenström und dem Plasmozytom unabhängigen Krankheitsbild aufzufassen ist. Paraproteinemien kommen jedoch auch bei Morbus Paget vor.

In Anbetracht der bestehenden Vorstellungen über den Synthese-Ort der Immunglobuline muß angenommen werden, daß bei dem vorliegenden Fall die IgA-Globuline in den Plasmazellen und die IgM-Globuline in den lymphoiden Zellen gebildet werden. Somit läge hier eine echte diklonale Gammapathie vor. Für diese Annahme spricht auch, daß wir bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung des Sternalmarkes in den Plasmazellen nur IgA-Globuline nachweisen konnten. In den für die fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchungen verwandten Ausstrichpräparaten waren keine lymphoiden Zellen vorhanden, so daß wir auch mittels fluoreszeinmarkiertem Anti-IgM-Serum keine IgM-produzierenden Zellen gefunden haben. Eine Wiederholung der Untersuchung war aus technischen Gründen (z.B. hohes Alter, Myokardinfarkt) nicht mehr möglich.

Für die Diagnose M. Paget sprach auch der röntgenologische Untersuchungsbefund:

Allgemeine schwere Osteoporose des gesamten Skeletts. Osteolytische Herde nur im Bereich des Femur und Humerus. Zustand nach Humerusfraktur im Bereich des Collum chirurgicum. Beckenübersicht: (Abb. 19 a) Unregelmäßig begrenzte rundliche kalkdichte Verschattungen im os ileum rechts, linksseitig teils filzig dicht, teils kleinfleckig rarefizierende Veränderungen der Knochenstruktur, die nur einen keilförmigen Bezirk im Bereich der Crista aussparen. Pelottenartige knotige Verdichtungen am Rand des os ileum. Auch ist der Acetabulumbereich im Abschnitt Spina ossis ischi nach medial vorgewölbt.

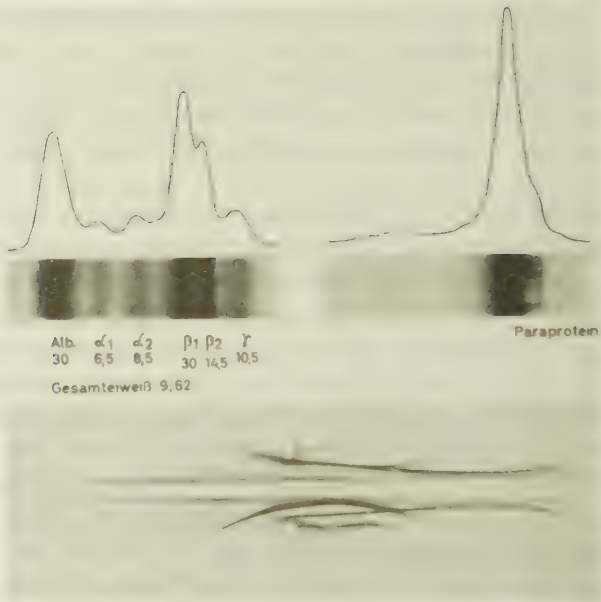


Abb. 16: a) Papierelektrophorese-Diagramm des Serums (linke Bildhälfte) und des Urins (rechte Bildhälfte) des Patienten Ka.

b) Immunelektrophorese des Patientenserums Ka. (unterhalb der Antikörperrille) und Normalserum (oberhalb der Antikörperrille) im Ansatz mit Anti-Immunglobulinserum vom Kaninchen.

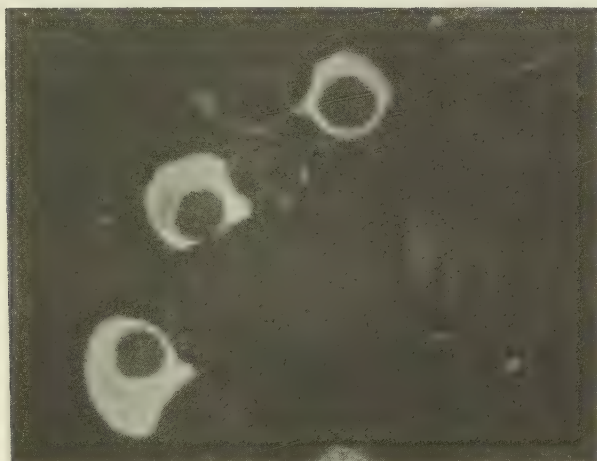


Abb. 17: IgA-positive Plasmazellen in einem
Knochenmarkausstrich (x630)

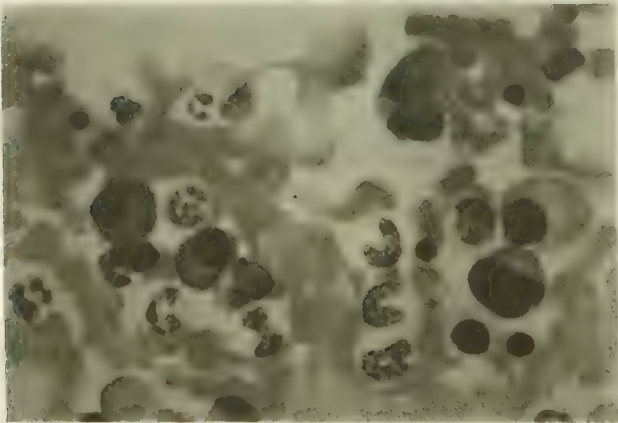
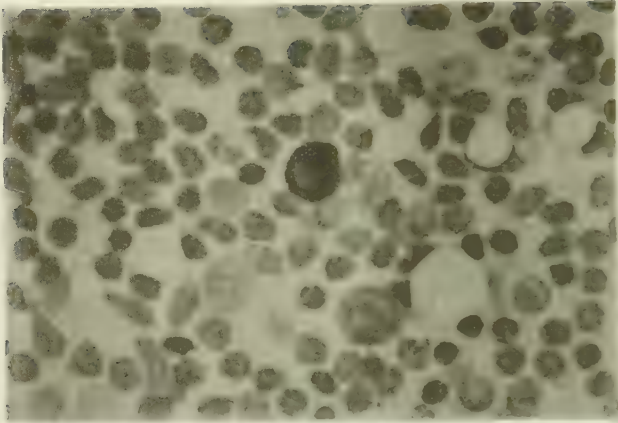


Abb. 18: Sternalpunktat (Pat. Ka.): Neben lympho-
zytoiden Zellen zahlreiche polymorphe
Plasmazellen. HE-Färbung

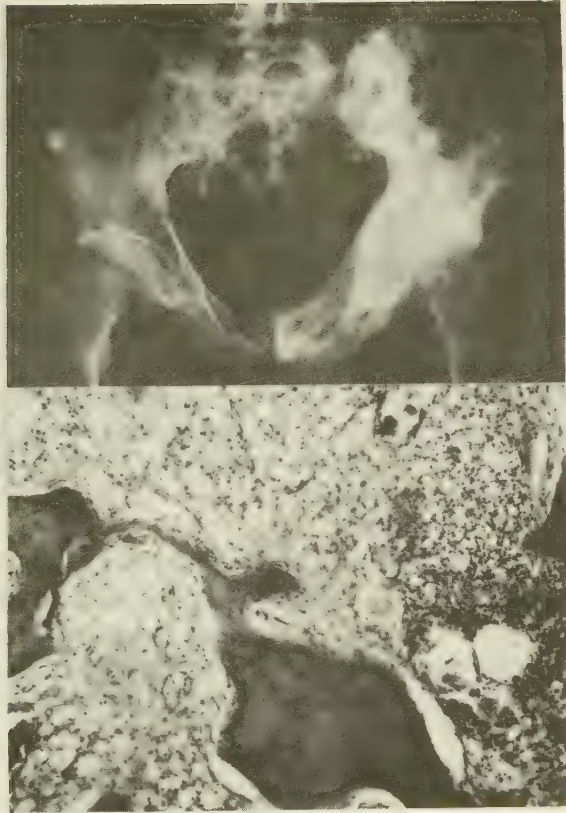


Abb. 19: a) Beckenübersichtsaufnahme (Pat. Ka.)

- b) Beckenkammbiopsie: Unregelmäßige, plumpe Knochenbälkchen mit typischer Mosaikstruktur. Herdförmig lymphozytäre Infiltrate. HE-Färbung (x100).

Beim Patienten El. C. mit monoklonaler IgG/IgA-Gammapathie wurde immunfluoreszenzmikroskopisch in ein und derselben Zelle sowohl IgG als auch IgA nachgewiesen, d. h., daß die beiden monoklonalen Immunglobuline von denselben Zellen gebildet wurden (monoklonale Doppel-paraproteinämie).

3.3.9. Antikörpermangelsyndrom

Die Einzelwerte der Immunglobuline sind aus Tab. 7 und Abb. 24 zu entnehmen. Von den 23 Patienten litten 8 an einem Antikörpermangelsyndrom, elf nicht und bei 4 war eine exakte Aussage nicht möglich. Am häufigsten manifestierte sich das AMS in Infektionen des Respirationstraktes und der Harnwege.

Die normalen Immunglobuline sind bei den Patienten mit AMS deutlich vermindert, jedoch gibt es auch Fälle, wo trotz herabgesetzter Konzentration "normaler" Antikörper keine erhöhte Infektionsbereitschaft vorhanden war.

3.3.10. Nierenveränderungen

Von den 23 Patienten konnte bei 5 eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen festgestellt werden (Harnsäure, Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin). In einem Fall (El. Ce.) trat ein akutes Nierenversagen mit Harnstoffwerten von 146 mg/100ml und Kreatininwerten von 9,1 mg/100ml auf. Bei einem weiteren Patienten kam es final zu einer Urämie mit Rest-Stickstoff-Werten bis 162 mg/100ml. Beim Patienten We. M. war zwar keine Erhöhung harnpflichtiger Substanzen vorhanden, jedoch wurde bei der Sektion eine Myelomniere festgestellt.

3.3.11. Verlauf und Dauer

Über die Beobachtungsdauer bzw. Überlebensdauer sind bei 14 Patienten Angaben möglich. Von diesen verstarben fünf im Zeitraum von 4 Wochen bis 3 Jahren. Neun Patienten konnten von 5 Monaten bis zu 7 Jahren beobachtet werden.

Bei einem Patienten (Gr. J₀.) mit bis jetzt 8jähriger Beobachtungsdauer konnte die Doppelparaproteinämie nur während der ersten zwölf Monate festgestellt werden. Danach bestand nur noch eine einfache Paraproteinämie.

Bei einer Patientin mit M. Hodgkin (Bl.Ir.) stand zu Beginn der Behandlung ein AMS im Vordergrund. Es waren weder eine Lymphogranulomatose noch eine Paraproteinämie nachweisbar. Eine Doppelparaproteinämie trat erst wenige Wochen vor dem Tod auf, wobei ein Einfluß der inzwischen begonnenen Cytostatika- und Röntgenbestrahlungstherapie nicht auszuschließen ist.

Eine durchschnittliche Lebenserwartung anzugeben ist aufgrund der wenigen Fälle wenig sinnvoll. Immerhin konnte bei 4 Patienten die Doppelparaproteinämie über einen Zeitraum von 4 bis 6 Jahren beobachtet werden. Eine besondere Malignität ist aufgrund unserer Untersuchungen mit dem Vorhandensein zweier Paraproteine nicht verbunden.

3.3.12. Weitere Symptome und klinische Befunde

Von den 23 Patienten litten vier an Schmerzen, wie sie für das Plasmozytom typisch sind. Die Schmerzen traten im Bereich des Rückens, der Wirbelsäule, des Nackens, des Beckens und der Rippen auf.

Knochenläsionen waren bei 13 Plasmozytomkranken festzustellen an Wirbelsäule, Schädel, Rippen, Becken, Sternum, Femur und Humerus. Beim Fall des M. Hodgkin lagen durch Metastasen bedingte Läsionen am Becken, Oberarm und Femur vor. Die anderen Nicht-Plasmozytom-Fälle hatten keine Knochendestruktionen.

Gewichtsverlust wurde bei 3 Patienten festgestellt. Ebenso drei Patienten hatten eine Hepatosplenomegalie. Hypercalcämie wurde in 2 Fällen festgestellt.

Bei einer Patientin war die Viskosität erhöht, was zu Mikrozirkulationsstörungen Anlaß gab. Während diese normal bei 25°C 1,38 - 1,5 cSt. beträgt, lag sie bei der Patientin bei 25°C bei 11,65 cSt. bei 37°C bei 6,32 cSt. und bei 10°C bei 34,17 cSt.

4. DISKUSSION

Wenn Doppelparaproteinämien dank besserer diagnostischer Möglichkeiten auch immer häufiger erkannt werden, so bleiben sie dennoch - verglichen mit einfachen Paraproteinämien - relativ selten. Während TISCHENDORF (137) eine Häufigkeit von 0,4 % unter den Paraproteinämien annahm, sprach OTTO (100) von 1 - 10 %. Aus den Literaturangaben (120, 43, 158, 69, 10, 47, 48, 64, 41) wurde ein Durchschnittswert von 1,2 % errechnet. Wir selbst konnten bei 1380 Paraproteinämien 1,8 % Doppelparaproteinämien feststellen. (Abb. 20)

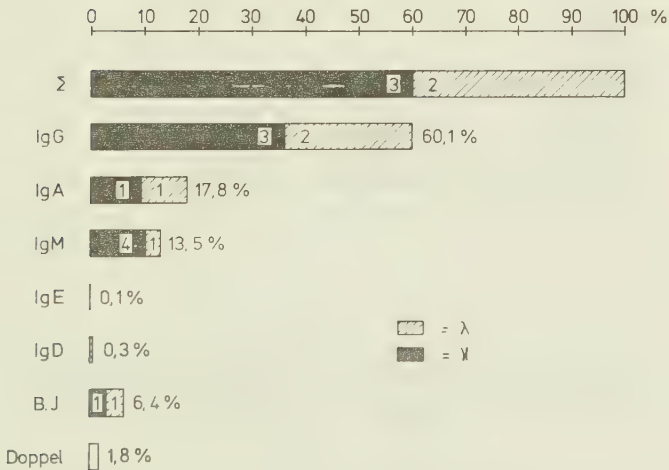


Abb. 20: Klassen- und Leichtkettenverteilung bei 1380 monoklonalen Gammopathien

Krankheiten, die mit Paraproteinämien verbunden sind, treten vor allem im höheren Lebensalter auf. Wir untersuchten 713 monoklonale Gammopathien hinsichtlich Klassenzugehörigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 21 und 22 dargestellt.

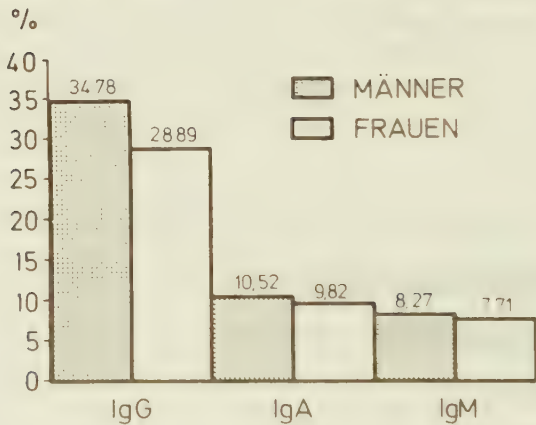


Abb. 21: Klassen- und Geschlechtsverteilung bei 713 Fällen von monoklonalen Gammopathien

Das Verhältnis von Männern zu Frauen war 1,15 zu 1 bzw. 54 % zu 46 %, was mit Literaturangaben gut übereinstimmt (vgl. 45). Bei 71 der untersuchten Doppelparaproteinämien (41 Männer, 30 Frauen) ist dieses Verhältnis 1,32 : 1 bzw. 57 % : 43 % (Abb. 3, S. 10). Ein wesentlicher Unterschied besteht somit nicht.

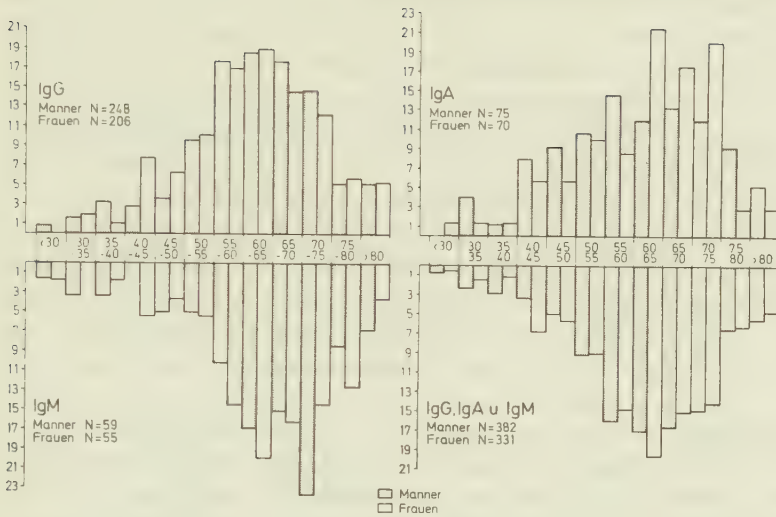


Abb. 22: Alters- und Geschlechtsverteilung von monoklonalen Gammopathien in 3 Ig-Klassen

Hinsichtlich der Altersverteilung gibt es zwischen beiden Gruppen (monoklonale und diklonale Paraproteinämien) bei den Männern kaum eine Differenz. Größere Unterschiede findet man jedoch bei den Frauen. So sind - relativ gesehen - bei Doppelparaproteinämien in der Altersgruppe von 60 bis 65 Jahren nur halb so viel Patientinnen anzutreffen wie bei monoklonalen Gammopathien, zwischen 75 und 80 Jahren dagegen 3,5mal so viel (Abb. 3 und 22).

Vergleicht man bei den Doppelparaproteinämien Männer und Frauen, so zeigt sich folgendes Bild:

Altersgruppe	Anteil erkrankter			
	Männer (n = 41)		Frauen (n = 30)	
	Fallzahl	rel. Anteil(%)	Fallzahl	rel. Anteil(%)
< 50	2	4,88	3	10,0
50 - 60	11	26,83	7	23,33
60 - 70	17	41,46	7	23,33
70 - 80	8	19,51	10	33,33
> 80	3	7,32	3	10,0

Ob diese Unterschiede repräsentativ für Doppelparaproteinämien sind, kann wegen der geringen Fallzahl nicht gesagt werden. Immerhin ist auch bei monoklonalen Paraproteinämien zu sehen, daß Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr relativ häufiger erkranken als Männer, während die relativen Anteile in höheren Altersgruppen gleich oder annähernd gleich sind.

Bei der Berechnung des Durchschnittsalters für die Kombinationen IgG + IgM, IgG + IgA, K + K, L + L und K + L ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

Während in der Literatur 32 von 61 Doppelparaproteinämien Plasmozytomen zugeordnet werden konnten (mit den nicht ganz sicheren Fällen), waren dies bei den eigenen Fällen 14 von 23.

Ein Plasmozytom in Kombination mit Makroglobulinämie Waldenström trifft man anhand der Literaturangaben in ca. 6,5 %, M. Waldenström allein in 14,5 % der Fälle, während bei uns die Kombination beider Krankheiten bei 2 von 23 Patienten auftrat.

Ein weiterer Teil der Doppelparaproteinämien gehört bösartigen Tumoren des lymphoretikulären Systems oder Karzinomen an, und zwar in der Literatur bei 61 Fällen sechsmal (9,8 %) und bei unseren 23 Fällen dreimal (13 %), wobei wir einmal ein Plasmozytom zusätzlich zu einem Karzinom beobachteten. BACHMANN (10) führt das Auftreten von M-Komponenten und Karzinomen auf die Vorstellung zurück, daß gewisse tumorinduzierende Stoffe auch die Proliferation von abnormalen Plasmazellen mit nachfolgender Paraproteinproduktion hervorrufen könnten. ALAMI (3), der einen Patienten mit Lymphosarkom 21 Jahre lang beobachtete, stellte sich die Frage, ob die Paraproteinämie für eine maligne Entartung prädisponiert oder ob sie einfach das Produkt eines abnormal orientierten Zellklons ist. Er hält die protektive Rolle der Paraproteinämie in solchen Fällen mit verlängerter Überlebenszeit für möglich.

Die übrigen Fälle sind auf andere Krankheitsgebiete verteilt. Sie machen bei uns einen Anteil von 13 % aus, in der Literatur von ca. 18 %. Einmal konnten wir eine "benigne" Doppelparaproteinämie beobachten. STOICA (130) berichtet über drei Fälle mit keinerlei Anzeichen für Plasmozytom oder M. Waldenström. Ein weiterer Fall mit offensichtlicher Gesundheit beim Vorhandensein dreier M-Komponenten wird von JENSEN (70) vorgestellt.

Das Vorkommen von Paraproteinen außerhalb der lymphoretikulären Systemerkrankungen bzw. Malignomen ist keine Besonderheit. BALLIEUX (11) spricht von monoklonalen Gammopathien im Zusammenhang mit chronischen Infektionen und Hauterkrankungen. Ein Teil wird als benigne bezeichnet, muß aber unter Umständen auf einen äußerst schleichenden Verlauf zurückgeführt werden (3, 133).

Ein gewisses Interesse gilt der Frage, ob verschiedene Paraproteinkombinationen verschiedenen Diagnosen zuzuordnen sind oder ob sich klinische Unterschiede zeigen. Es gibt zwar Untersuchungen, die darauf hinweisen, daß bei Plasmozytomen klinische und biochemische Unterschiede je nach Art der Paraproteinklasse bestehen (64). Nach RADL (110) sollen IgA-Plasmozytome schneller verlaufen als IgG-Plasmozytome. Nach Auffassung der meisten Autoren kann jedoch bei verschiedenen Plasmozytomen kein direkter Zusammenhang zwischen Cytomorphologie, Klasse des Paraproteins und Malignitätsgrad festgestellt werden (81, 45). Andererseits machen Doppelparaproteinämien des öfteren Schwierigkeiten bei ihrer diagnostischen Einordnung. Es gibt atypische und unsichere Fälle und Übergangsformen. SANDERS (120) fand bei zwei Patienten (IgG + IgA + IgM und IgG + IgA) klinische Manifestationen, die deutlich anders waren als beim Plasmozytom und mehr einem makroglobulinämischen Lymphom ähnelten. Er nimmt weiter an, daß IgG + IgA-Kombinationen gewöhnlich mit Plasmozytom verbunden sind, während dies bei IgG + IgM-Kombinationen nicht der Fall ist. Allgemein scheint das klinische Muster grob mit der vorherrschenden Ig-Abnormalität zu korrelieren, d. h., bei Vorherrschen von IgG und IgA zeigt sich ein Plasmozytom, bei Vorherrschen von IgM ein makroglobulinämisches Lymphom bzw. Immunozytom. Unsere Untersuchungsergebnisse sprechen ebenfalls für diese Annahme. In der Literatur wird bei Plasmozytomen hauptsächlich die Kombination IgG + IgA gefunden, IgG + IgM nur viermal, während beim M. Waldenström oder dessen Kombination mit Plasmozytom zum größten Teil IgG + IgM vorkommt, nicht aber IgG + IgA. Wir haben einen Fall von Plasmozytom und M. Waldenström mit der Kombination IgA + IgM beobachtet. Unsere beiden Kombinationen IgG + IgM zeigen einmal Plasmozytom und Verdacht auf Immunozytom und einmal ein polymorphes Immunozytom. Die Kombinationen

IgG + IgA gehören erwartungsgemäß überwiegend zur Plasmazytomgruppe.

Vor allem scheint es oft schwierig, Plasmazytom und M. Waldenström voneinander abzugrenzen (16, 86); beide gehören nach neuer Nomenklatur zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome. ADNER (2) glaubt, daß man Plasmazytom und M. Waldenström nicht trennen kann. McNUTT (93) schlägt vor, die Unterschiede zwischen Makroglobulinämie und Plasmazytom im Rahmen eines genetischen Kontrollmechanismus zu erklären, ähnlich dem, der die normale Antikörperproduktion reguliert. TISCHENDORF (140) beschreibt für seinen Fall (Kombination IgG + IgM) eine höchst atypische Symptomatik, die manches mit dem multiplen Myelom, dem M. Waldenström und dem lymphatischen Plasmazytom gemeinsam hat.

Abgesehen von diesen diagnostisch schwer einzuordnenden Fällen, die hauptsächlich bei IgG + IgM-Kombinationen auftreten, gingen wir der Frage nach, ob Doppelparaproteinämien sich in klinischer und biochemischer Hinsicht von monoklonalen Gammopathien abgrenzen lassen bzw. ob das Vorhandensein zweier M-Komponenten das klinische Bild grundsätzlich charakteristisch verändert. Es ist natürlich nicht möglich, Doppelparaproteinämien allgemein zu beurteilen, da sie keine Diagnose, sondern ein Symptom verschiedener Krankheiten sind. Wir umgehen diese Schwierigkeit, indem wir nur Plasmazytom und M. Waldenström zum Vergleich heranziehen, die zusammen ca. 70 % aller Fälle ausmachen, das Plasmazytom allein 50 - 60 %.

Wie bereits aus den Ergebnissen hervorgeht, ist es nicht möglich, histologisch oder cytologisch eine Doppelparaproteinämie von einer einfachen Paraproteinämie zu unterscheiden, genauso wenig wie dies unter den letzteren selbst

möglich ist (130). Eine Ausnahme bilden IgA-Paraproteinämien, bei denen z. B. typische Flammenzellen vorkommen können (8, 33, 130).

Typisch für das Plasmazytom ist im allgemeinen die Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark, wobei eine starke Polymorphie von Patient zu Patient, eine geringere auch bei demselben Patienten zum gewohnten Bild gehört (130). Daneben können aber auch lymphoid-retikuläre Zellformen vorherrschen oder zusätzlich vorkommen. Damit ist schon ein gewisser Übergang zum M. Waldenström gegeben, für den meist kleine nacktkernige und größere lymphoide Zellen charakteristisch sind, aber auch hier sind Plasmazellen und daneben noch Gewebemastzellen vermehrt. Somit sind die schwer klassifizierbaren Übergangsfälle oder Kombinationsfälle von Plasmazytom mit M. Waldenström kein überraschendes Vorkommnis. Im allgemeinen werden bei diesen Formen Plasmazellen, lymphoide Zellen und Retikulumzellen beobachtet, während bei alleinigem M. Waldenström Plasmazellen nur in einem Fall erwähnt werden und in einem weiteren Fall vermehrt Mastzellen beobachtet wurden.

Ein weiterer Vergleich gilt den Veränderungen des Blutbildes. Anämie, ein häufiges Merkmal bei Paraproteinämie, war erwartungsgemäß auch bei Doppelparaproteinämien zu finden. 26 von 45 Patienten hatten eine Hb-Konzentration von weniger als 12 g/100 ml. 5 Patienten hatten jedoch einen Hämoglobingehalt von über 16 g/100 ml. DITTMAR (32), dessen Patient 2 M-Komponenten bei Polycythämia vera und Verdacht auf Plasmazytom hatte, erörterte mehrere Möglichkeiten, die zu dieser Situation führen könnten.

Die Leukozyten waren bei 11 Patienten von 37 normal, bei 19 erniedrigt (unter 6000), wobei nicht in jedem Fall Klarheit darüber herrscht, ob dies auf die Krankheit oder auf die Therapie zurückzuführen ist. Bei 7 Patienten waren die

Werte erhöht (über 10.000). DAMMACO (28) führt die bei seinem Fall bestehenden hohen Leukozytenwerte auf eine zusätzliche Urolithiasis und Pyelonephritis zurück. Wir selbst konnten bei einem polymorphen Immunozytom Werte bis zu 150.000 mit 74 bis 94 % Lymphozyten beobachten (Leukämisches Bild).

Thrombozyten waren bei 12 von 24 Patienten zumindestens zeitweise erniedrigt.

Nur in wenigen Fällen waren Plasmazellen im peripheren Blut vorhanden. In einem Fall (114) waren jedoch bis zu 7 % zu finden. Ebenso wie bei monoklonalen Gammopathien kamen Geldrollenbildung der Erythrozyten und erhöhte Retikulozytenwerte vor, in einem Fall bis zu ca. 9 % (20).

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit stellt ein weiteres wichtiges Symptom bei Paraproteinämien dar. Jedoch kommen auch normale oder wenig erhöhte Senkungsreaktionen vor (Übersicht bei FATEH (46)). Von 42 Doppelparaproteinämiepatienten hatten 24 eine BKS von über 50 mm/1. St., 12 davon von über 100 mm/1. St.

Röntgenologische Knochenveränderungen waren bei fast allen Plasmozytomen nachweisbar, jedoch nicht, wenn der Doppelparaproteinämie eine andere Diagnose zugrundelag. Lediglich in einem Fall eines M. Hodgkin waren metastasenbedingte Läsionen des Skelets vorhanden.

Das Antikörpermangelsyndrom infolge Erniedrigung polyclonaler Immunglobuline, das viele Autoren als wichtiges Begleitsymptom bei Paraproteinämien schildern (38, 46, 85, 134), ist auch bei Doppelparaproteinämien häufig anzutreffen. Ebensowenig ist aufgrund der Nierenveränderungen irgendein Unterschied zwischen monoklonalen und diklonalen Gammopathien festzustellen.

Das klinische Bild beider Paraproteingruppen unterscheidet sich also im allgemeinen nicht. Dies muß auch hinsichtlich des Malignitätsgrades angenommen werden. Es wird zum Beispiel über ein Lymphosarkom mit 21jähriger (3) und über ein Plasmozytom mit 18jähriger Krankengeschichte (28) berichtet. Interessant ist der Fall von SPENGLER (132), dessen Patientin 5 Jahre lang mit einer M-Komponente ohne große Beschwerden lebte. Mit dem Auftreten eines zweiten Paraproteins nach dieser Zeit ging eine stetige Verschlechterung des Zustandes einher, die nach drei Jahren ad exitum führte. Über sukzessives Auftreten der zwei Paraproteine oder über deren Veränderung während des Krankheitsverlaufes wird auch von anderen Autoren berichtet (77, 93, 104). Wir selbst hatten einen Patienten, der nur zu Beginn seiner Erkrankung zwei M-Komponenten aufwies (IgGL und IgAL). Später trat nur noch das IgG-Paraprotein auf. In einem weiteren Fall zeigten sich die Paraproteine erst kurz vor dem Tod des Patienten (81. Ir.).

Es wurde versucht zu zeigen, ob und wieweit klinisch oder histologisch Differenzen zwischen monoklonalen und diklonalen Gammopathien feststellbar sind. Wir kommen zu dem Ergebnis, daß bis auf die wenigen Übergangsfälle zwischen Plasmozytom und M. Waldenström und atypischen Fällen, die vor allem bei der Kombination IgG + IgM vorkommen, keine deutlichen Unterschiede zu finden sind.

Zeigen sich nun außer dem Vorhandensein zweier Paraproteine weitere biochemische Unterschiede?

Zu diesem Zweck sollen zunächst Gesamteiweißbestimmungen verglichen werden. Die Hyperproteinämie ist bei Paraproteinämien eine der charakteristischsten Eiweißveränderungen. FATEH (45) fand sie bei 759 Paraproteinämien in 61 %. Dabei wurde eine durchschnittliche GE-Konzentration von $9,01 \pm 2,41$ g/100 ml gefunden. Der Durchschnittswert, den wir auf-

grund unserer und der Literaturfälle an Doppelparaproteinämien (N = 49) berechneten, beläuft sich auf 8,3 g/100 ml. Der höchste GE-Wert lag bei 16,8 g/100 ml, der niedrigste bei 3,9 g/100 ml. Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Einzeldurchschnittswerte bei 49 Patienten.

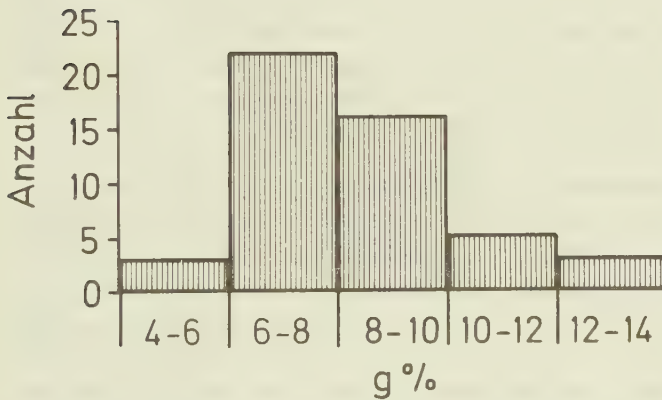


Abb. 23: Gesamt-Eiweiß-Durchschnittswerte bei
49 Doppelparaproteinämien

28 Patienten (57 %) lagen über der Norm, 14 (29 %) im Bereich der Norm und 7 (14 %) lagen darunter, zum Teil aber nur sehr knapp. Damit zeigt sich, daß eine Doppelparaproteinämie nicht unbedingt mit einer sehr starken Hyperprotein-

ämie bzw. Hyperglobulinämie verbunden zu sein braucht. Unser Ergebnis weist darauf hin, daß die GE-Werte bei Doppelparaproteinämien eher niedriger sind als bei einfachen Paraproteinämien.

Die vorhandenen Werte der Konzentrationen der einzelnen Paraproteine der eigenen und Literatur-Doppelparaproteinämiefälle werden in Abb. 24 dargestellt.

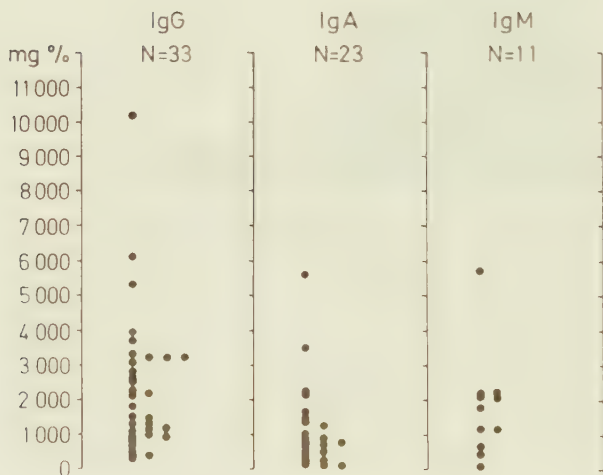


Abb. 24: Quantitative Paraproteinbestimmung bei Doppelparaproteinämie

Folgende Gegenüberstellung zeigt die quantitativen Differenzen zwischen den einzelnen Paraproteinkomponenten bei monoklonalen und diklonalen Gammopathien:

Paraprotein- klasse	Durchschnittskonzen- trationen der Para- proteine bei mono- klonalen Gammopathien nach FATEH (45)	Durchschnittskonzen- trationen bei Doppel- paraproteinämien
IgG	3091 mg/100ml (N = 530)	2321 mg/100ml (N = 33)
IgA	3014 mg/100ml (N = 145)	1168 mg/100ml (N = 23)
IgM	3286 mg/100ml (N = 86)	1797 mg/100ml (N = 11)

Damit zeigt sich, daß die einzelnen M-Komponenten bei Doppelparaproteinämien eine geringere Durchschnittskonzentration aufweisen als die M-Komponenten bei einfachen Paraproteinämien. Die Gesamtdurchschnittskonzentration bei monoklonalen Gammopathien liegt bei 3098 mg/100 ml (45). Für Doppelparaproteinämien ergibt sich bei insgesamt 35 Patienten hierfür ein Wert von 3850 mg/100ml (beide M-Komponenten). Damit liegt die Paraproteinkonzentration bei Doppelparaproteinämien doch erheblich über der Durchschnittskonzentration bei monoklonalen Gammopathien. Dies ist umso interessanter, als ja berechnet wurde, daß die GE-Konzentration im allgemeinen niedriger liegt. Die einzelnen Werte für die verschiedenen Kombinationen sowohl bei eigenen als auch bei Literaturfällen werden in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 10: Darstellung der Paraprotein-Durchschnittskonzentrationen verschiedener Doppelparaproteinämie-Kombinationen bei insgesamt 35 Fällen

Parapro- teinkom- bination	IgG + IgA	IgG + IgM	IgG + IgG	IgM + IgM	IgA + IgM	IgG + IgD	IgG + IgA + IgM	Summe
Anzahl d. Literatur- fälle	12	4	2	-	-	1	2	21
Durchschn. konzentra- tion d. Lit. fälle(g/100ml)	3,18	5,04	4,7	-	-	2,45	4,66	3,79
Anzahl d. eig. Fälle	8	2	1	1	2	-	-	14
Durchschn. konzentra- tion d.eig. Fälle(g/100ml)	3,48	5,22	2,26	0,44	7,14	-	-	3,94
Summe der Fallzahlen	20	6	3	1	2	1	2	35
Durchschn. konzentra- tionen	3,3	5,1	3,9	0,44	7,14	2,45	4,66	3,85

Die polyclonalen Immunglobuline sind meistens vermindert. Bei den eigenen Fällen fanden wir, daß ihre Konzentrationen um etwa die Hälfte niedriger lagen als die normalen Mittelwertkonzentrationen.

Bei der Zusammenfassung der Literaturfälle und der eigenen Fälle ergibt sich folgende Verteilung der Paraprotein-Kombinationen hinsichtlich der Klassen:

Kombi- nation	IgG +	IgG +	IgG +	IgA +	IgA +	IgM +	IgG +	IgG +	B2P +	Summe
	IgG	IgA	IgM	IgA	IgM	IgM	IgD	B2P	B2P	
Anzahl d. Lit. Fälle	16	68	39	1	11	6	2	5	7	155
rel.Häufigkeit(%)	10,32	43,87	25,16	0,65	7,10	3,87	1,29	3,23	4,52	100
Anzahl der eig. Fälle	4	12	2	1	2	1	-	-	1	23
Summe der Fälle	20	80	41	2	13	7	2	5	8	178
rel. Häufigkeit insgesamt	11,24	44,94	23,03	1,12	7,30	3,93	1,12	2,81	4,49	100

Berücksichtigt man nur die Klassen IgG, IgA und IgM, so ergibt sich dieses Bild:

Kombi- nation	IgG +	IgG +	IgG +	IgA +	IgA +	IgM +	Summe
	IgG	IgA	IgM	IgA	IgM	IgM	
Anzahl d. Fälle	20	80	41	2	13	7	163
rel. Häufigkeit (in %)	12,27	49,08	25,15	1,23	7,98	4,29	100

Bei der Betrachtung der einzelnen M-Komponenten bei diesen 163 Doppelparaproteinämien hinsichtlich der Klassen IgG, IgA und IgM erhält man für IgG eine relative Häufigkeit von 49 %,

für IgA von 30 % und für IgM von 21 %. Aus FATEH (45), der eigene und Literaturfälle zusammengefaßt hat, kann man sich eine Verteilung von 61 % für IgG, 21 % für IgA und 18 % für IgM bei einfachen Paraproteiämien ausrechnen. Bei Annahme gleicher Entartungschancen aller Zellen (44, 10) könnte man diese Differenz auf das Vorhandensein doppelproduzierender immunkompetenter Zellen zurückführen. Setzt man jedoch voraus, daß die beiden Paraproteine unterschiedlicher klonaler Herkunft sind, dann kann man unter bestimmten Voraussetzungen berechnen, mit welcher Häufigkeit die einzelnen Kombinationen auftreten müßten.

Für diese Berechnung ist es nötig zu wissen, in welchem Verhältnis die einzelnen Immunglobulinproduzierenden Zellen zueinander stehen.

FURTH (51) gibt hierfür ein Verhältnis von 46,2 % : 36,3 % : 17,5 % für IgG : IgA : IgM an. BALLIEUX (11) fand im Knochenmark aufgrund seiner Untersuchungen ein Verhältnis von 50 % : 35 % : 15 %. Um weitere Vergleichszahlen zu erhalten, die das Verhältnis immunkompetenter Zellen zueinander angeben sollen, wird von folgender Überlegung ausgegangen: Es ist bekannt, daß zwischen der Häufigkeit der einzelnen Paraproteinklassen und der relativen Serumkonzentration der einzelnen Immunglobuline bei altersentsprechenden Normalkollektiven eine Parallelität besteht (44); wenn man nun gleiches Entartungsrisiko aller Zellen voraussetzt, dann müßten die Verhältnisse der für die verschiedenen Klassen verantwortlichen Zellen denen der einzelnen relativen Serumkonzentrationen oder Paraproteinklassen entsprechen. Nach dieser Überlegung ist das Verhältnis der IgG-: IgA-: IgM-bildenden Zellen 68 % : 19 % : 13 % (Häufigkeit der Paraproteinklassen) bzw. 75,3 % : 13,9 % : 10,8 % (durchschnittliche Serumkonzentrationen normaler Immunglobuline).

Die Verwendung solcher Zahlen für eine Berechnung ist natürlich an eine Reihe von Voraussetzungen geknüpft: Man kann beispielsweise von der Serumkonzentration allein nicht auf die Häufigkeit der verschiedenen Ig-bildenden Zellen schließen, ohne dabei exakte Halbwertszeiten und Syntheseraten zu berücksichtigen. Bekannt ist nur, daß eine Proportionalität (36,10) bzw. Übereinstimmung der Größenordnungen (44) zwischen relativer Serumkonzentration der einzelnen Ig-Klassen und Häufigkeit der verschiedenen Paraproteine besteht. Auch BERNIER (15) weist darauf hin, daß das Verhältnis von IgG zu IgA im Serum nicht mit der Zellzahl korrelieren kann.

Ebenso unsicher ist es, die Häufigkeiten der einzelnen Paraproteinklassen als Berechnungsgrundlage für die Verteilung der Ig-produzierenden Zellen heranzuziehen, da nicht bekannt ist, ob und inwieweit verschiedene immun-kompetente Zellen verschiedene Entartungstendenzen haben. Es wäre durchaus denkbar, daß eine gegenseitige oder umgebungsabhängige Beeinflussung besteht.

Trotz dieser Unsicherheitsfaktoren soll nun mit den oben genannten Zahlen die Häufigkeit der Kombinationen IgG + IgG, IgG + IgA, IgG + IgM, IgA + IgA, IgA + IgM und IgM + IgM berechnet werden.

Für die Kombinationen IgG + IgA, IgG + IgM und IgA + IgM entspricht die Häufigkeit, mit der ein aus Zellen der beiden Klassen bestehendes Paar entartet, dem Produkt der relativen Häufigkeit der jeweiligen Zellen; die Kombination IgG + IgA tritt also in der Häufigkeit "relativer Anteil IgG-bildender Zellen mal relativer Anteil IgA-bildender Zellen" auf. Bei den Kombinationen IgG + IgG, IgA + IgA und IgM + IgM gehorcht die Häufigkeit der Kombinationen für den Fall, daß jede Zelle mit jeder reagiert, der

Gleichung $x = \frac{a \cdot (a-1)}{2}$, für die Berechnung mit Prozentzahlen gilt jedoch die Gleichung $x = \frac{a^2}{2}$, da sich bei Relativzahlen für 1 ein zu großer Fehler ergibt.

Die Ergebnisse sind in folgender Übersicht zusammengefaßt:

Paraproteinkombinationen	Berechnung der rel.Häufigkeit der einzelnen Kombinationen (in rel. %) nach Werten von				tatsächlich gefundene Werte (Fallzahl)
	FATEH ¹⁾ (45)	FATEH ²⁾ (44)	BALLIEUX ³⁾ (11)	FURTH ³⁾ (51)	
IgG + IgG	56,7	46,2	25,0	21,3	12,27 (20)
IgG + IgA	20,9	25,8	35,0	33,5	49,08 (80)
IgG + IgM	16,3	17,7	15,0	16,2	25,15 (41)
IgA + IgA	1,9	3,6	12,25	13,2	1,23 (2)
IgA + IgM	3,0	5,0	10,5	12,7	7,98 (13)
IgM + IgM	1,2	1,7	2,25	3,1	4,29 (7)

- 1) Berechnung nach den Verhältnissen der Serumkonzentrationen
- 2) Berechnung nach der Häufigkeit der einzelnen Paraproteinklassen
- 3) Berechnung mit Werten, die das experimentell gefundene Verhältnis der IgG-, IgA- und IgM-bildenden Zellen zueinander angeben

Übereinstimmend zeigen die berechneten Werte, daß die Kombinationen IgG + IgG und IgA + IgA wesentlich seltener vorkommen als man dies erwarten müßte. Die Kombinationen IgG + IgA und IgG + IgM sind in Wirklichkeit viel häufiger, ebenso IgM + IgM. Bei IgA + IgM differieren die Werte etwas weniger. Die beste Übereinstimmung zeigt sich mit den Werten von FURTH (51). Dennoch läßt sich nicht erklären, weshalb die Kombinationen IgG + IgG und IgA + IgA nur so selten vorkommen. Möglicherweise läßt sich dies auf diagnostische

Schwierigkeiten zurückführen. Auch SCHNEIDER (124) hält es für wahrscheinlich, daß die Kombination IgG + IgG die häufigste ist. Andererseits ist nicht zu verstehen, warum IgM + IgM relativ oft gefunden wird. All diese Vergleiche setzen natürlich voraus, daß die Entartungsraten umgebungs-unabhängig sind.

Dieselben Berechnungen wie vorher werden nun hinsichtlich der Leichtketten ausgeführt.

Die Leicht- und Schwerkettenverhältnisse der Literaturfälle sind in Tabelle 6 (S. 26) dargestellt. Wenn wir unsere eigenen Fälle dazuzählen, kommen wir zu folgendem Ergebnis:

Leichtketten- Kombinationen	K + K	K + L	L + L	Summe
Lit.fälle	36	30	17	83
Eig. Fälle	13	4	6	23
Summe der eig. u. Lit. Fälle	49	34	23	106
in %	46,2	32,1	21,7	100

Das K : L - Verhältnis beträgt 1,68 : 1, was mit Angaben von FATEH (44) für monoklonale Paraproteinämien übereinstimmt. In der Literatur werden ähnliche oder teilweise etwas differierende Werte angegeben (11, 15, 87, 96).

In 68 % der Fälle haben beide Paraproteine denselben Leichtkettentyp (kappa oder lambda). In nur 32 % haben beide Paraproteine verschiedene Leichtkettentypen, wobei festzustellen ist, daß bei unseren eigenen Fällen der Anteil der "ge-

mischten" L-Ketten noch geringer ist, nämlich bei 4 von 23 Patienten. Schon SANDERS (119) hat bei 11 von 13 Doppelparaproteinämien antigenetisch identische Leichtkettenpaare gefunden.

Bei der Berechnung der Häufigkeit der einzelnen Kombinationen kommt man zu folgendem Ergebnis (für K:L = 1,7 = 63 % : 37 %):

K+K müßte in einer Häufigkeit von 39,7 % auftreten,
K+L in 46,6 % und L+L in 13,7 %.

Auch diese Zahlen zeigen Unterschiede zu den tatsächlichen Werten. Während für die K+K-Kombination eine relativ gute Übereinstimmung da ist, müßten in Wirklichkeit weniger L+L-Kombinationen und mehr K+L-Kombinationen vorhanden sein.

Eine Auswertung dieser Berechnungen ist wegen der vielen Voraussetzungen nicht angebracht. Jedoch mag daraus der Schluß erlaubt sein, daß Zellen mit doppelter Paraproteinproduktion bei Doppelparaproteinämien sicherlich eine Rolle spielen - in welchem Ausmaß dies geschieht, ist ungewiß.

Das Problem der doppelproduzierenden Zelle bzw. die Frage "eine Zelle - ein Protein?" oder "eine Zelle - zwei oder mehrere Proteine?" war Gegenstand vieler Untersuchungen und Überlegungen. Dabei werden im allgemeinen die Techniken der Immunofluoreszenz (22, 62), der Bakterienimmobilisation und -adhärenz (98, 99) und der Phagenneutralisation (4) angewendet.

OSSERMANN(103) hält die "one clon - one protein" - Hypothese bis zu ihrem Beweis für anfechtbar. BERNIER U. CEBRA (14, 15) fanden im Immunofluoreszenzversuch, daß Zellen im allgemeinen nur eine Leichtkette bzw. Schwereketten enthalten. Die Kombination von alpha- und gamma-Ketten oder

kappa- und lambda-Ketten kommt nur selten vor. BJERRUM (16) fand bei seinem Patienten, daß IgG und IgM nicht in derselben Zelle gebildet werden. Bei Mäuseversuchen kam COSENZA (23) zu dem Ergebnis, daß 0,79 % der Zellen sowohl IgG als auch IgM bildeten, und zwar zu einer Zeit, in der der Übergang von IgM auf IgG stattfindet. Die Zahl von 0,79 % findet der Autor zu gering, um den IgM-IgG-Wechsel allein auf einen Umschaltmechanismus zurückzuführen. Auch MERCHANT (95) konnte nur wenige - wenn überhaupt - Zellen entdecken, die gleichzeitig IgG und IgM sezernierten. Nach PERNIS u. CHIAPPINO (109) produzieren die Zellen in der roten Pulpa der Milz und in Lymphknotenrinde und -mark zu 99 % nicht gleichzeitig K- und L-Ketten, während in den Keimzentren derselben Organe vorwiegend Zellen mit gemischter Färbung auftraten. MELLORS u. KORNGOLD (94) und BURTIN u. BUFFE (19) sind aufgrund ihrer Versuche der Ansicht, daß nur ein Immunglobulin pro Zelle synthetisiert wird, aber sie fanden auch Ausnahmen für die Kombinationen IgG + IgM und IgA + IgM. Während NOSSAL u. MÄKELÄ (98) u. NOSSAL (99) die Häufigkeit von wirklich doppelproduzierenden Zellen auf weniger als 0,01 % einschätzten, entdeckte NOSSAL (100), daß einzelne Zellen durchaus IgG und IgM gleichzeitig bilden können. DITTMAR (32) macht für seinen Fall einer IgG + IgA-Doppelparaproteinämie die maligne Entartung zweier Zellklone verantwortlich. Dasselbe nehmen ENGLE u. NACHMAN (35), HARBOE (59), IMHOF (73), RADL (114), SPENGLER (132) und TISCHENDORF (140) bei ihren Patienten an, zum Teil auf die Tatsache gegründet, daß zwei verschiedene proliferierende Zellpopulationen im Knochenmark vorhanden waren. GREEN (54) unterstützt die "one clone - one protein" - Theorie und führt die große Zahl von Doppelproduzieren bei HIRAMOTO (65) auf mangelnde Spezifität der Reagentien zurück. Auch SOLOMON (130) fand nur ein Immunglobulin pro Zelle. CURTAIN (26,27) zeigte, daß zwei Paraproteine in verschiedenen Zellen gebildet wurden, die morphologisch jedoch identisch waren. Dagegen kam COSTEA (24) zu dem Ergebnis, daß die zwei M-Komponenten

seines Patienten aus denselben Zellen stammten. Ebenso berichtet FURTH (51), daß bei zwei Kranken große Plasmazellzahlen gefunden wurden, die für zwei Immunglobulin-klassen positiv waren; einmal waren 40 % der Zellen positiv für gamma- und alpha-Ketten, einmal waren 12 % positiv für gamma- und my-Ketten. FAHEY u. FINEGOLD (39) stellten für die Kombination IgG + IgM in 20 - 29 % Doppelfärbung fest. TANIGAKI (138) entdeckte in immunglobulinbildenden Zellen, die in vitro kontinuierlich gezüchtet wurden, Elemente, die sowohl gamma- als auch alpha-Ketten enthielten. YAGI's (160) Ergebnisse zeigen, daß die zwei verschiedenen Schwerketten (alpha- und gamma-Ketten) in derselben Zelle entstehen können. 1959 wies ATTARDI (4) in seinen Versuchen mit immunisierten Kaninchen nach, daß 22 % der antikörperproduzierenden Zellen zwei verschiedene Antikörper bildeten. RIFKIND (115) hält eine funktionelle Heterogenität immunkompetenter Zellen für möglich. Die Versuche von LEDUC (88) führten zu der Annahme, daß junge plasmatische Zellen, die bereits Proteine synthetisieren, zur Bildung eines neuen Proteins angeregt werden können. PERNIS (111) entdeckte, daß lymphoide IgG-enhaltende Zellen aus Milz und Lymphknoten vom Kaninchen auf ihrer Oberfläche IgM haben. Dies unterstützt die Hypothese, daß einzelne Zellen von der IgM-Synthese auf die IgG-Synthese umschalten. Es wurden auch einige Zellen gefunden, die in der Gegend des Golgi-Apparates IgM und im Cytoplasma IgG hatten (1-3%). KYELDEN (86) glaubt, daß in seinem Fall IgG und IgM in derselben lymphoiden Zelle gebildet wurden. Ebenso ist SANDERS (120) der Ansicht, daß zumindest IgG und IgM in einer Zelle auftreten können.

PERNIS (110) gibt eine Übersicht über Untersuchungen zu diesem Thema. Er kommt zu dem Schluß, daß isotypische, allotypische und idiotypische Spezifitäten in getrennten

Zellen entstehen, wobei aber Ausnahmen möglich sind. KELLNER (79) hält bei Doppelparaproteinämien die maligne Proliferation einer Zelle oder deren Abkömmlinge für möglich, die ursprünglich in der Lage waren, verschiedene Immunglobuline zu synthetisieren. Möglich ist aber auch die gleichzeitige oder aufeinanderfolgende maligne Entartung mehrerer Klone. RIVA (zit. nach KNEDEL (83)) schließt nicht aus, daß der Mechanismus "eine Zelle - ein Protein" unter Umständen zum Ausfall kommt. Vorgänge, die mit dieser Vorstellung übereinstimmen, spielen offensichtlich eine Rolle bei dem Umschaltmechanismus von IgM- auf IgG-Produktion innerhalb derselben Zelle. NOSSAL (100) und MELLORS (94) fanden doppelproduzierende Zellen (IgG + IgM) in einer Zeit, in der die IgG- der IgM-Synthese folgt. LEVIN (89) glaubt, aufgrund seiner Ergebnisse nach Untersuchungen an einem Doppelparaproteinämiepatienten, daß im Verlauf der normalen Immunantwort ein "switch - over" (IgM-Synthese wird von IgG-Synthese abgelöst) vorkommt. Bei diesem Patienten wurde die IgM-M-Komponente im Lauf der Zeit geringer, während die IgG-M-Komponente immer mehr hervortrat. Weitere Nachforschungen anhand dieses Falles (93, 149, 150) zeigten, daß die beiden Paraproteine (IgG₂K und IgMK) von zwei verschiedenen Zellpopulationen gebildet wurden, daß aber die Leichtketten und bedeutende Anteile der variablen Regionen der Schwerketten identisch waren. Man kam zu dem Ergebnis, daß beide Zellpopulationen gemeinsame genetische Informationen für die konstanten und variablen Teile der Leichtketten und für beträchtliche Anteile der Schwerketten haben. Es wird die Hypothese aufgestellt, daß wenigstens zwei Gene die Synthese jeder Schwer- und Leichtkette kontrollieren und daß IgG- und IgM-Paraprotein des Patienten drei der vier beteiligten Gene gemeinsam haben. Weiter wird vorgeschlagen, daß während der normalen Immunglobulinsynthese verschiedene Zellen eines einzigen Klons IgG

und IgM bilden und daß die Leichtketten und die variablen Segmente der Schwereketten der Proteine der beiden Klassen innerhalb des Klon identisch sind. Zu ähnlichen Resultaten führen weitere Untersuchungen (64, 106, 151, 152, 155). Ob ein vergleichbarer Mechanismus bei anderen Doppelparaproteinämien vorhanden ist, kann nicht gesagt werden.

Sicherlich spielen andere Ursachen eine Rolle. Bei experimentell in Mäusen erzeugten transplantablen Plasmazelltumoren entstanden bei einem Tier zwei primäre Plasmazellneoplasien, die nur durch die von ihnen produzierten Proteine unterschieden werden konnten und die sich nach Transplantation auf andere Mäuse getrennt weiterentwickelten (112).

BACHMANN (10) hält es für möglich, daß Doppelparaproteinämien sich auf die Exposition einer entsprechend hohen Dosis gewisser Stimuli hin entwickeln. COSTEA (24) erwägt, daß die Mutation einer immunologisch kompetenten Zelle, die sich gerade im "switch-over-Prozess" befindet, zu doppelproduzierenden Zellen führt. DITTMAR (32) glaubt, daß bei seinem Fall (Polycythämie vera und wahrscheinlich Plasmozytom) für die Proliferation von Plasmazellen und roten Blutzellen ein gemeinsamer Stimulus verantwortlich ist, zumal bei anderen Polycythämie-Patienten erhöhte Immunglobulinwerte und einige Male auch plasmozytomähnliche Proteine gezeigt werden konnten. Allgemein spielen für die Entstehung von Paraproteinämien wohl auch familiäre Prädisposition (126, 127, 156) und Chromosomenveränderungen eine Rolle (28, 70).

Die Frage, welches Entstehungsprinzip den Doppelparaproteinämien zugrunde liegt, kann im Augenblick noch nicht beantwortet werden.

OTTO (104) stellt drei Möglichkeiten vor. Nach der ersten stammen beide Paraproteine aus demselben Klon. Bei der zweiten sind nacheinander oder gleichzeitig entartete Immunozyten für die beiden M-Komponenten verantwortlich. Im dritten Fall kann es durch somatische Mutation innerhalb eines entarteten Klons zur Entwicklung eines zweiten Paraproteins derselben Immunglobulinklasse kommen.

Alle drei Möglichkeiten sind wahrscheinlich. Um dem Problem noch näherzukommen, ist es möglich, weitere Fälle zu sammeln, Polypeptidkettenanalysen vorzunehmen, direkte Untersuchungen an Plasmazellkulturen zu machen und die Immunofluoreszenz-Antikörpertechnik in vermehrtem Maße anzuwenden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 59 in der Literatur mitgeteilten und bei 23 eigenen Patienten werden die klinischen, zytologischen, biochemischen und röntgenologischen Befunde und bei insgesamt 178 Fällen die eweißanalytischen Untersuchungen zusammengestellt.

Die Häufigkeit von Doppelparaproteinämien liegt nach eigenen Berechnungen bei etwa 1,8 % unter allen Paraproteinämien.

Wegen der wenigen bis jetzt bekannten Fälle ist es schwierig, sie mit monoklonalen Gammopathien zu vergleichen. Wie diese findet man Doppelparaproteinämien hauptsächlich beim Plasmozytom, beim M. Waldenström und daneben auch bei malignen Tumoren. Einige, im allgemeinen mit IgG- und IgM-Paraprotein-Kombination, lassen sich nur schwer einordnen.

Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung können keine wesentlichen Unterschiede zu einfachen Paraproteinämien gefunden werden. Auch klinisch, histologisch und zytologisch (nur bei Fällen mit gemeinsamem Auftreten von Plasmozytom und M. Waldenström kann die gleichzeitige Vermehrung von Plasmazellen und lymphoiden Zellen einen Hinweis auf eine Doppelparaproteinämie geben), hinsichtlich des Bluthildes, der Blutkörperchensenkung, der Röntgenbefunde, des Krankheitsverlaufes und der Überlebensdauer zeigen sich keine auffälligen Differenzen.

Die Diagnose einer Doppelparaproteinämie stützt sich deshalb allein auf die immunoelektrophoretische Untersuchung des Serums.

Bei der Bestimmung des Gesamteiweißes ergeben sich annähernd gleiche Werte wie bei monoklonalen Gammopathien, die Paraprotein-Durchschnittskonzentrationen liegen jedoch deutlich höher.

Die einzelnen Paraproteinklassen treten in der Häufigkeit 49 % (IgG) : 30 % (IgA) : 21 % (IgM) auf, während dieses Verhältnis bei einfachen Paraproteinämien 61 % : 21 % : 18 % ist. Das Kappa : Lambda-Verhältnis beträgt 1,68 : 1. Bei 68 % der Fälle haben beide Paraproteine denselben Leichtkettentyp.

Die Reihenfolge der Häufigkeiten der einzelnen Doppelparaproteinämie-Kombinationen ist IgG + IgA > IgG + IgM > IgG + IgG > IgA + IgM > B₂J₂ + B₂J₂ > IgM + IgM > IgG + B₂J₂ > IgG + IgD und IgA + IgA. Es müßten mehr IgG + IgG - und IgA- + IgA-Kombinationen gefunden werden. Ob dies an diagnostischen Schwierigkeiten oder an von außen kommenden Beeinflussungen immunkompetenter Zellen liegt, ist ungeklärt.

Von Bedeutung ist die Frage nach der Entstehung von Doppelparaproteinämien. Während normalerweise eine Zelle nur ein Protein bildet, wird von mehreren Autoren mithilfe verschiedener Techniken, vor allem der Immunofluoreszenz, die Existenz zweier Paraproteine bzw. Proteine in ein und derselben Zelle nachgewiesen. Hauptsächlich IgG und IgM scheinen im Verlauf des "switch-over" von der IgM- auf die IgG-Synthese monoklonal gebildet werden zu können. In der Literatur wird ein Patient beschrieben, bei dem beide für die Paraproteinbildung verantwortlichen Zellpopulationen weitgehend gemeinsame genetische Informationen haben.

Die immunofluoreszenzmikroskopische Untersuchung bei zwei eigenen Fällen ergibt einmal eine diklonale und einmal eine monoklonale Doppelparaproteinämie.

Es wird diskutiert, welches Entstehungsprinzip Doppelparaproteinämien zugrunde liegt.

Es gibt zwei Möglichkeiten, nämlich die Bildung der beiden Paraproteine in einem einzigen Zellklon oder in zwei verschiedenen. Monoklonale Doppelparaproteinämien kommen jedoch wesentlich seltener vor.

6. A N H A N G

Tabelle 1 (S. 114): Darstellung von 59 immun-
elektrophoretisch gesicher-
ten Doppelparaproteinämien

Tabelle 2 (S. 150): Darstellung von 14 Doppel-
paraproteinämien, bei
denen der immunoelektropho-
retische Nachweis fehlt

Tabelle 1: Darstellung von 59 immunoelektrophoretisch
gesicherten Doppelparaproteinämien

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
CURTAIN 1959 u. 1964 (26,27)	49 m	Fortgeschrittenes Plasmozytom	Knochenmark: sehr viele Plasmazellen, stark reduzier- te Erythropoese	
ADELSON 1961 (1)	72 m	Makroglobulinämie Waldenström. Schmerzen, prickeln- des u. taubes Gefühl in den Extremitäten, Schwäche, Gewichts- verlust, Fieber	Knochenmark: verminderte Erythropoese u. Thrombopoese u. viele lym- phoide Retiku- lum- u. Mast- zellen	6,45
KYELDSEN 1963 (83)	81 m	Übergangsform zwis- chen M. Walden- ström u. Plasmozy- tom, Gichtanfälle, benigne Prostata- hypertrophie, Müdig- keit, Gewichtsver- lust, Diarrhoen, schwere Anämie	Sternalmark: 21% Lymphozyten u. 6% Retikulo- zyten mit z.T. kleinen Vakuo- len im Cyto- Plasma. 2% Pl.- zellen, sonst. Zellsysteme o.8.	7,9
SELIGMANN 1963 (123)	85 w	Makroglobulinämie Waldenström		8,2
IMHOF 1963 und 1964 (68,69)	85 m	Plasmozytom?, Cystitis, leichte Anämie	Knochenmark: zellreich, deut- liche Vermehrung v. Plasmazellen u. "lymphat." Z. Flammenzellen	9,1
	66 m	Plasmozytom u. M. Waldenström, 1954 Magen- Ca-Op., er- höhte BKS auch 1958 noch vorhanden, Anämie, Leuko- und Thrombopenie	Knochenmark: Proliferation von Plasmazel- len und "lym- phatischen" Zellen	9,2

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
beta-2 und gamma. Para- prot.-Konz.: 12 g/100 ml, davon 15 % Makroglobuline	IgG IgM	7S-Komponente: 11,4 g/100 ml 18S-Komp.: 1,6 g/100 ml	Multiple Osteoly- sen an Rippen, Becken u. Femur		
2 Paraproteine in der gamma- Region gamma: 44,69 (2,88 g/100 ml)	nachgewie- sen, aber nicht an- gegeben, wahrsch. IgM IgM	19S - 20 % 22S - 4 %	Skelet: Deminera- lisation aller Kno- chen, os- tearthr. WS-Veränd. Lunge: Pl.pneum.	38	neg.
gamma 3,78 g/100 ml	IgG IgM	36,8% der Serumproteine sind Makro- globuline (18S und 19S)	keine Osteo- lysen	146	neg.
	IgMK IgML	19S-Komp.: 9%			
3 Paraprotein- fraktionen im beta- u. gam- ma-Bereich (Agar-Elpho.)	IgA IgM (und wahrsch. BJP)	Pathol. Makro- globulininfra- ktion M = 15,9S IgA-Fraktion: 9,2S		125	wahrsch. pos.
2 Paraprotein- fraktionen im beta- und langs. gamma- Bereich (Agar-Elpho.)	IgG IgM	Pathol. Makro- globulininfra- ktion: 16,8S	1960: kleine Osteolysen im Schädel	100	

AMS P. Ig.	Harnstoff Kreatinin Harnsäure	Calcium Natrium Kalium	Sonstige biochemische Befunde	Krankheitsver- lauf und -dauer
Pneu- monie				Tod 18 Tage nach Einlieferung

chron. Husten, Pneumo- nie, Py- eloneph- ritis	12,8mg/ 100ml ----- 5,3 mg/ 100ml	9,7 mg/ 100ml 134,0 " 4,4 "	ALPH 18 KAE SAPH 1 KAE Bil.ges.: 0,7 mg/100ml Bil. dir.: 0,2 mg/100ml	wegen ständiger Infektionen Krankenhaus- aufenthalt nötig, fortschreitende Kachexie
---	---	--------------------------------------	--	--

Pneumo- nie, chron. Pyleo- neph- ritis	--- 6,9 - 4,5 mg/ 100ml ---	4,6 meq/ 1 135 " 4,9 "	ALPH 21 - 12,7U SAPH 1,1 U Bil. 0,3 mg/ 100 ml	vom Autor ein Monat lang behandelt
---	---	---------------------------------	---	--

Tod 1961
in Kachexie

	Blutbild		
Hb	Erythroz.	Leukoz.	Thromboz.
(g/	(Mio./ ³	(pro ³	(pro ³
100 ml)	mm ³)	mm ³)	mm ³)

Sonstiges

Autopsie: Plasmo-
zytom, schwere Pneu-
monie, präpylorisches
Magenulcus.
Fluoreszenzmikrosko-
pische Untersuchungen

9,4	8.900	vermindert
-----	-------	------------

Sia-Test positiv,
1,8% Retikulozyten

72 bis	3,3	4.280
59 %		

Sektion: Pneumonie li.,
Pleuritis, Herzhyper-
trophie mit diff. myo-
card. Fibrose, chron.
Pyelonephr., Leber- u.
Milzstauung, leichte
Hyperpl. d. rot. Kno-
chenm., keine Pl.zell-
vermehrung, leichte Lym-
pho- u. Retikulozytose;
Cryoglobulintest pos.

IgG und IgA leicht er-
höht, Sia-Test negativ

11,5	3,17
------	------

Anämie

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
IMHOF (Fort- setzung)	76 m	Angina pectoris		6,8
	53 m	Beginnendes Plasmozytom, chron. Nephritis, Müdig- keit	Knochenmark: deutliche Plasmozytose	
CLAUSEN 1964 (21)	ca. 63	Primäre Amyloidose, Herzvergrößerung	Amyloid in Lun- ge, Herz, Haut, Zunge, Gefäßen and. Organe (Autopsie). Im Knochenm. kein Zeichen für Plasmozytose	
SCHEURLIN 1964 (120)	74 w	Plasmozytom, Niereninsuffizienz, Anämie	Sternum: deut- liche Vermeh- rung von Plas- mazellen in zellreichen Ne- stern. Plasma- zell-Vorstufen	8,3
BACHMANN 1965 (10)	68 w	vor 2 Jahren ope- riertes Colon-Ca., keine Metastasen		
	69 w	Undifferenziertes Carcinom mit Metastasen		
	54 w	Plasmozytom		
	69 m	Retikulum-Sarkom und renales Carcinom		

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fungenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bance- Jones- Protein
2 Paraprotein- fraktionen im beta- und gam- ma-Bereich	IgG IgA	pathol. Frak- tion: 8,2S, hoher G-peak			
2 Paraprotein- fraktionen hinter dem be- ta- u. im gamma-Bereich	IgGK BJL			45	pos.
	IgG IgA		Knochen: kein Hin- weis auf Plasmo- zytom		neg.
beta u. gamma, beta(M): 44,7 (3,71 g/100 ml) gamma: 5,9 (0,49 g/100 ml) und 6,5 (0,54 g/100 ml)	IgG IgA		keine Osteo- lysen	137	pos.
beta u. gamma	IgG(0,5 g/100ml) IgA(0,1 g/100ml)				
beta-2 und gamma-1-2	IgG(0,4 g/100ml) IgA(0,1 g/100ml)				
beta-1 und gamma-1-2	IgG(6,1 g/100ml) IgA(0,1 g/100ml)				
beta-2 bis gamma-1 und gamma-1-2	IgG(0,4 g/100ml) IgA(0,1 g/100ml)				

AMS	Harnstoff	Calcium	Sonstige	Krankheitsver-
P. Ig.	Kreatinin	Natrium	biochemische	lauf und -dauer
	Harnsäure	Kalium	Befunde	

268 mg/100
ml
13,6 "

mehr als
dreijähriger
Verlauf

Hb (g/ 100 ml)	Blutbild			Sonstiges
	Erythroz. (Mio/ ₃ mm ³)	Leukoz. (pro ₃ mm ³)	Thromboz. (pro ₃ mm ³)	
	14,1			
13,8	3,66			im Urin 15-25 Erythroz. pro Feld. Proteinurie (12 g/l)
11	3,3			1 - 2 Promille Eiweiß im Urin

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
BACHMANN (Fort- setzung)	70 m	Plasmozytom		
	65 m	Plasmozytom		
	66 m	Plasmozytom		
CAWLEY 1965 (20)	56 w	Plasmozytom?, Schmerzen, Spleno- megalie, hämolyti- sche Anämie	Knochenmark u. Milz: Plasmo- zytom nicht auszuschließen	
	79 w	Plasmozytom, Schmerzen (Schul- tern)		
KISTNER 1965 (77)	73 w	Plasmozytom	Knochenmark: hyperplast. Retikulum mit Anhäufung von Plasmazellen	10,16
AXELSSON 1966 (7)	76 w	Plasmozytom, seit 3-4 Jahren leichter Diabetes	Knochenmark: 4% Plasmazellen	
ENGLE 1966 (35)	52 w	Plasmozytom, Proteinurie, Anämie	Knochenmark: 31% abnormale Plasmazellen	10,9

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
beta-1-2 u. gamma-1	IgG(3,1 g/100ml) IgA(0,4 g/100ml)				
beta-2 und gamma-2	IgG(3,3 g/100ml) IgA(0,2 g/100ml)				
beta-1-2 u. gamma-1	IgG(3,7 g/100ml) IgA(1,3 g/100ml)				
beta-2 bis gamma-1 und gamma	IgG IgM				
beta-2 und gamma	IgG IgA		Kompressi- on d. Wir- belkörper durch Ost. por., spä- ter destr. Läsionen d. Wirbelk.		
beta u. gamma beta: 19,0 (1,93 g/100 ml) gamma: 42,7 (4,34 g/100ml)	IgG IgA	4 beta-Glob.- fraktionen: S=11,3-9,1- 6,6-5,9 gamma-Glob. homogen: 6,6S			neg.
	IgG(0,3 g/100ml) IgA(0,9 g/100ml)		Skelet: einige Rarefizie- rungen	54	
gamma (9,8 g/100ml), im Urin dop- pelter gamma- Gipfel	Serum IgGL Urin: BJK BJL	Urinproteine: 2,6S	Osteolysen -- an Schädel u. Wirbel- körpern		pos.

AMS
P. Ig.

Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure

Calcium
Natrium
Kalium

Sonstige
biochemische
Befunde

Krankheitsver-
lauf und -dauer

nach Splenektomie
Besserung

trotz Schäden
an der Wirbel-
säule klinisch
guter Zustand

klinisch
gesundes
Erscheinungsbild

Infekti-
onen der
Atmungs-
wege

10,0 mg/

100ml

13,8 mg/
100ml

5 Monate

	Blutbild			Sonstiges
Hb	Erythroz.	Leukoz.	Thromboz.	
(g/	(Mio./ ³	(pro ³	(pro ³	
100 ml	mm)	mm)	mm)	
7,2	normal			9,7 % Retikulozyten

Diagnose
autoptisch
bestätigt

13,9	11.900
------	--------

Pyroglobuline

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
RADL 1966 (111)	54 m	Entfernung der Rip- pen 5-7 wegen eines plasmazellulären Myeloms (1955), sehr starke Schmerzen in der Lumbalgegend, Hypertonie	Sternal- u. LW- Mark: bis zu 30% Plasmazel- len mit Poly- morphie	6,7
WETTER 1966 (150)	62 m	Plasmozytom		6,5
COSTEA 1967 (24)	71 m	Plasmozytom, zahl- reiche schmerzhaft Hautknoten, Anämie, zunehmende Anorexie, Kachexie, Hepatome- galie	Knochenmark: Plasmazellen m. verschie- denart. Ausse- hen vermehrt. Hautknoten: Plasmozytom	
JENSEN 1967 (71)	52 m	seit 1938 Dyspepsie, 1955 Magenresektion, 1967 vorübergehend abdominale Schmer- zen, sonst offen- sichtliche Gesund- heit	Sternum: 0,5% Plasmazellen, mäßig hyper- plast. Mark, leichte Ver- mehr. unreif- er Erythro- zytenvorstufen	
ODEBERG 1967 (98)	? m	Plasmozytom	Knochenmark: Plasmazellen vermehrt	
ROSEN 1967 (115)	82 w	Plasmozytom, Tumoren an den Rippen und der Clavicula, Anämie, Schenkel- halsbruch, Gewichts- verlust	Knochenmark: 28-44% Plas- maz., Pro- plasmaz. und Plasmablasten, 15-20% Lympho- zyten u. Zwi- schenformen	7,0

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
beta-1 u. gamma, beta(M-1):18,7 (1,25 g/100ml) gamma(M-2): 17,8 (1,19 g/100ml)	IgG IgA		Schädel: Osteolys. WS: Spond. u.diffuse Ost.por., Rippen: leicht aufgehellt u. fleckig	90	neg.
alpha-2 und gamma-1: 34 (2,21 g/100ml)	IgG IgA	IgA:3,2S-61,2% IgG:5,4S-22,2% 3 Z-Fraktionen (7,5S-12,8%, 10,4S- 2,5%, 15,8S- 1,3%)	ausgedehn- te Kno- chenherde		
zeitweise beta u. gamma	IgGK (0,6-3,9 g/100ml) IgAK (1,3-3,0 g/100ml)		general. Osteopor. u. Osteo- lysen an d. linken Ti- bia		neg.
gamma und wahrscheinlich beta	IgGK(1,26 g/100ml) IgAK(0,66 g/100ml) IgML(0,11 g/100ml)		außer mul- tiplen de- gen. Band- scheiben- verände- rungen keine Ab- normalität	26	neg.
	IgGK(3,69 g/100ml) IgAK(0,65 g/100ml)		Skelet: Osteo- lysen		
beta u. gamma beta: 33(2,31 g/100 ml) gamma:29 (2,03 g/100 ml)	IgGK IgAL	7S-Fraktion vermehrt, IgM=30S- Fraktion in geringer Menge	zahlreiche Osteolysen i. d. Sch8- delkalotte u. d. er- sten Rippe		neg.

AMS P. Ig.	Harnstoff Kreatinin Harnsäure	Calcium Natrium Kalium	Sonstige biochemische Befunde	Krankheitsver- lauf und -dauer
	normal " "			Patient lebte 1966 noch, 10jährige Dauer
	normal normal 10,5 mg/ 100ml	normal " "	normal	Tod 18 Monate nach Auftreten der Knoten
	normal " "	normal " "	normal	Patient erscheint gesund
Staphy- lokok- kenpneu- monie, IgM ver- mindert	16 mg/ 100ml 1,1 " 7,3 "	8,7 mg/ 100ml --- ---		Paraproteinämie dauerte 8 Jahre

Hb (g/ 100ml	Blutbild			Sonstiges
	Erythroz. (Mio./ ₃ mm ³)	Leukoz. (pro ₃ mm ³)	Thromboz. (pro ₃ mm ³)	
normal	normal	5.600 -7.600		im Blut bis zu 7 % Plasmazellen
				Messung der opti- schen Rotations- dispersion
12,0		normal		Cyclophosphamid- und Melphalan-Therapie. Fluoreszenzuntersu- chungen. Letzte Elek- trophorese: nur ein M-Gradient
13,7				Dreifach-Paraprotein- ämie. Nierenbiopsie: Hyalineinlagerungen. Im Urin IgG- und IgA- Ausscheidung
				Auch Mutter des Patienten an Plasmozytom erkrankt
Hkt 30%		7.900	235.000	Melphalan-Therapie. Fluoreszenz- und Chromosomenuntersu- chungen. Proteinurie (M-Komponenten)

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
SHIMIZU 1967 (125)	77 m	Bronchialasthma, Bakteriurie, dysurische Be- schwerden	Knochenm.: leich- te Vermehr. von vielkern. Plas- maz. u. unreifen mit rel. großen Kernen	
WILLIAMS 1967 (153)	62 m	Totaler Herzblock	Knochenmark: 13,7% Lymphozy- ten, 1,3% Plas- mazellen	
BJERRUM 1968 (16)	77 w	Atypische M. Wal- denström, Plasmozy- tom, Lebercirrhose, 1936 Mastektomie, nach 1962 Eisenman- gelanämie, Katarakt- Op., intestinale Blutungen, Hepato- splenomegalie, Ikterus	Sternalmark: verminderte Granulopoese, 26% Lymphozy- ten, Plasmazel- len ohne Atypie, o-1% Retikulum- zellen	8,6
DITTMAR 1968 (32)	72 m	Polycythämia vera, Plasmozytom wahrsch., Anämie, Anorexie, Dyspnoe, Nocturie, Claudicatio, Ge- wichtsverl., Herzver- größerung, Hepatome- galie, Arthritis, Pruritis, vorüberge- hend Hypercalcämie	Knochenmark: bis zu 15% Plasmazellen ohne Haufen- bildung, Erythroid- Hyperplasie	8,7
FAHEY 1968 (40)	59 w	Plasmozytom, Niereninsuffizienz, zahlreiche Frak- turen	Knochenmark: 95% Plasma- zellen	6,4
FINE 1968 (48)	75 m	Adeno-Ca. d. Pankr. m. Lebermetastasen, apoplekt. Insult. m. rechtsseit. Hemiple- gie u. Aphasie, Anämie, Leukozytose	Sternum: nor- mal außer einer leichten Plasmozytose (6,5%)	

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
2 M-Komponen- ten mit un- terschiedli- cher Mobilität	IgGK IgGK	Sed.Konst. der M-Komp.: 7S	keine Knochen- verände- rung		
2 M-Komponen- ten (schnell u. langsam)	IgGL(2,5 g/100ml) IgAL(1,25 g/100ml)		negativ		
gamma-1 und gamma-2, gamma-1(IgM): 28,6 gamma-2(IgG): 15,5	IgGK(1,2 g/100ml) IgML(2,2 g/100ml)	4 S - 3,8 g/ 100 ml 6,2S-1,4 " 16 S- 2,0 " 23 S- 0,3 " 6,2S u. 16S- Komponenten vermehrt	Skelet: . Osteolysen BWS: Spon- dylose Verdau- ungstrakt: duodinales Divertikel u. muköse Veränd. im Jejunum	32	
beta und gamma-2	IgGK(2,6 g/100ml) IgAL(1,7 g/100ml) BJK BJL	geringe Pro- teinmenge mit 9,1S ent- sprechend der mittleren Komponente von IgA	generali- sierte Osteo- porose ohne Osteo- lysen	156	pos.: BJK BJL
beta und gamma	IgGL(1,8 g/100ml) IgDL(0,65 g/100ml)		Skelet: . mult. kl. lytische Areale, WS- u. mult. Rip- penfrakt.		pos.: BJL
2 M-Komponen- ten mit unter- schiedlicher elektrophore- tischer Mobi- lität	IgGL IgGL				

AMS	Harnstoff	Calcium	Sonstige	Krankheitsver-
P. Ig.	Kreatinin	Natrium	biochemische	lauf und -dauer
	Harnsäure	Kalium	Befunde	

IgA u.
IgM
normal

IgM:
22 mg/
100ml

Broncho-
pneum.,
Abszeß.
Normales
IgG ver-
mindert

8,9 mg/
100ml

ALPH 7.18 U

3 Jahre. Tod
im hepatischen
Koma

Arth-
ritis. 112 mg/
100 ml
IgM: 2,5 "
0,23 g/
100ml 9,0 "

6,1 mg/
100 ml

1,8 meq

normal

8 Jahre, Tod in
Hypotension und
Fieber nach
Hyponatriämie
und Acidose

nein, 10,2 mg/
IgA:0,3 100ml
g/100ml ---
IgM:0,1 ---
g/100ml

16 Monate

Hb (g/ 100 ml)	Blutbild			Sonstiges
	Erythroz. (Mio./ mm ³)	Leukoz. (pro ₃ mm ³)	Thromboz. (pro ₃ mm ³)	
4,6		5.000	275.000	ein Bruder, eine Schwester und eine Nichte hatten ebenfalls Paraproteinämie Fluoreszenzuntersuchungen. Viskosität 1,65 Sct. (37°C). Geringe Proteinurie. Autopsie: chron. Thyroiditis, Hämorrhagien, Lebercirrhose, Milzplasmozytose, Wirbelsäulen-Osteolysen
19,3	8,74	20.200	200.000	Fluoreszenzstudien. Proteinurie
10,29				Corticoidtherapie. Apoplektischer Insult. Proteinurie: 5,9 g/24h
	3,28	18.400		

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
FINE (Fort- setzung)	79 w	beträchtliche Fett- sucht, Ulcus cruris, keine hämatologische Anomalie		
	78 w	M. Waldenström, stat. Aufnahme wegen aku- ter Bronchopathie	Knochenmark: lymphozytäre Infiltration	
	62 m	M. Waldenström, Ade- nopathie, Splenomega- lie, Anämie, Leukop.	Knochenmark: mass. lymphozyt. Infiltration	
	65 m	Plasmozytom, Thoraxschmerzen	Knochenmark: Plasmazellin- filtration (80 %)	
DAMMACO 1969 (28)	69 m	Plasmozytom, Nephro- lithiasis, Anämie, Hepatosplenomegalie, Gewichtsverlust, axill. Lymphknoten, von Lumbalregion aus- gehende Schmerzen	Knochenmark: 20% Plasmazel- len, granulo- blastische Zellen in allen Reifegraden	7,0
ALAMI 1969 (3)	57 m	Lymphosarkom seit 21 Jahren, multiple Knoten cerv., supra- clavic., inguinal, femoral, am Rücken, ein Knoten verdrängt li. Niere, Hepatomeg.	Beckenkamm: 5% Plasmaz., 12% Lymphozyten. Knochenmark: ger. normobl. erythrocyt. Hy- perplasie. Cerv. LK: Lymphosark.	7,4
SANDERS 1969 (117)	64 w	Makroglobulinämi- sches Lymphom, 1957 Gelenk- u. Muskel- schmerzen, rekur- rente Mundschleim- hautulzeration, 1962 cervikale u. 1966 supraclaviculäre Lymphadenopathie, 1967 zusätzlich axill. Lymphknoten	LK: atypische Hyperplasie. Knochenmark: Lymphoz. mäßig vermehrt (15- 20%), 5-10% Plasmazellen. Diagnose: Lymphoprolife- rative Krank- heit	7,4

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
2 M-Komponen- ten m. unter- schiedl. elek- troph. Mobil.	IgGK IgGK IgGL IgML IgGL IgML IgGK IgAK				
beta u. gamma beta: 6,2 (0,43 g/100ml) gamma: 39 (2,73 g/100ml)	Urin BJK(1,3 g/l) BJL(0,3 g/l) Serum: IgA(2,24 g/100ml)	Serum-Haupt- komponente: 7,3S mit 32% des Gesamt- proteins	Osteopo- rose der proc. spin. d. LWS, Osteolysen im rechten Femur	117	pos.
2 M-Gradienten im gamma-Ber- reich, gamma: 19,1	IgGK IgGL (insges. 3 g/100ml)	4S -79,9% 7S -17,7% 19S - 2,4%, keine Abnor- malität. BJP: 1,8S			pos.
gamma	IgGK(0,77 g/100ml) IgAK(0,81 g/100ml) IgMK(5,70 g/100ml)	-----	keine Osteolysen	80	pos. (BJK)

AMS	Harnstoff	Calcium	Sonstige	Krankheitsver-
P. Ig.	Kreatinin	Natrium	biochemische	lauf und -dauer
	Harnsäure	Kalium	Befunde	

4 Jahre

Pyelo-	bis 375	---
nephri-	mg/100ml	310 mg/
tis,	---	100ml
IgG: 600	---	30 "
mg/100ml		
IgM: 30		
mg/100ml		

Dauer der Krank-
heitsgeschichte:
18 Jahre. Tod im
urämischen Koma

IgA: 56
mg/100ml,
IgM: 32
mg/100ml,
IgD: 4,2
mg/100ml

häufige	normal	normal
Infekti-	---	---
onen der	6,2 mg/ml	---
Atmungs-		
wege		

Beobachtungszeit:
10 Jahre. 1967
asymptomatisch,
Fortbestehen der
Paraproteinämie

Hb (g/ 100 ml	Blutbild			Sonstiges
	Erythrozyt. (Mio./ ³ mm ³)	Leukozyt. (pro ³ mm ³)	Thrombozyt. (pro ³ mm ³)	
normal	normal	normal	normal	
	2,2	3.100		
7,2	2,5			Fluoreszenz- und Chromosomenuntersu- chungen (Abnormali- täten vorhanden). Blutdruck 195/110. Plasmazellen i. Blut. Im Urin Leukozyt. und Erythrozyt. Proteinurie.
13,8		6.100	150.000	Peripheres Blut normal außer leichter Sphärocytose. Leichtketten: K 1,5 g/100 ml L 0,95 "
		4.450		Cryofibrinogen (1,51 mg/ml), Viskosität 2,0 Sct., Siatest positiv, Immunfluoreszenztests, Geldrollenbildung der Erythrozyten

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
SANDERS (Fort- setzung)	43 w	Solitäres Plasmozytom am Zungen- grund (keine Mani- festation von gene- ralisiertem Plasmozytom oder M. Wal- denström), dadurch wiederholte intra- orale Blutungen	Intraoral. Tum.: 7,4 Plasmozytom. Knochenmark: 10 -20% Lymphoz. u. 5% Plasmazellen, Erythroidhyper- pl.; Zungenbein u. Tränendrüsen: Aggr. v. Lym- phoz. m. Pl.z. u. hyperpl. Re- tikulumzellen. Leber: Lymphoz. infiltr. der Portalzonen mit gel. hyperpl. Retikulumzellen	
	69 m	Makroglobulinämi- sches Lymphom, petechiale Rötung, gastrointestinale Symptome	Knochenmark: 5- 20% Lymphozyten, herdförm. An- samml. v. Pl.z. u./o. Lymphoz.	8,4
TISCHENDORF 48 w 1969 (137)		Atypisches Plasmozytom, Lysozymurie, zunehmende Lei- stungsinsuffizienz, Hepatosplenomegalie, Anämie, axilläre u. inguinale Lymphkn. vergrößert, vorüber- gehend halbseitige Parese	Sternum: hyper- generatorische Erythropoese, Lymphozytenne- ster u. leichte Pl.zellvermehr., z.T. unreife Pl.z. u. Wuche- rung kl. lymph. Zellelemente	7,4
HANNESTAD 1970 (56)	77 w	Asymptomatische Makroglobulinämie Waldenström, offen- sichtl. Gesundheit		
SCHNEIDER 1970 (121)	66 m	Herzinsuffizienz rechts mit Stauungs- leber, Lungenem- physem	Sternum: unauffällig	7,9

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
gamma gamma-Glob.: 31	IgGK(0,96 g/100ml) IgMK(2,1 g/100ml)		keine Anzeichen für Plas- mozytom	86	neg.
gamma, gamma-Glob.: 24,7	IgGL(1,0 g/100ml) IgML(0,7 g/100ml)		Osteopor., keine er- Osteolyse, höhrt Gastroin- testinal- tr. normal	dtl. er- höht	neg.
gamma bis beta und gamma, 1. M-Komp.: 23 2. M-Komp.: 10	IgG ₃ K IgMK	19S- 14 % (vermehrt), 7S- 8 % (vermindert)	Skelet unauffäl- lig, Lun- gen: ver- stärkte Zeichnung, Hilusge- biete ver- größert u. verdichtet	63	pos. (BJK)
eine M-Kompo- nente	IgMK IgMK	Konzentration s. 18,7S-Kom- ponente: 3,3 g/100ml		er- höht	
gamma	IgGK IgGL		Schädel, Thorax u. Magen ohne Befund	2	neg.

AMS P. Ig.	Harnstoff Kreatinin Harnsäure	Clacium Natrium Kalium	Sonstige biochemische Befunde	Krankheitsver- lauf und -dauer
chron. Bron- chitis, IgA: 0,18 g/100ml	normal		Serum-Fe: 109 mikrogr./100ml ALPH: 54 KAE	Operative Entfer- nung des Tumors, Bluttransfusionen erforderlich, Lungentuberkulose und Serumhepatitis führen ad exitum
häufige leichte Infekt. IgA: 0,45 g/ 100ml	normal	normal --- ---		benigner klini- scher Verlauf, asymptomatisch bei Entlassung, Paraproteinämie blieb bestehen
Broncho- pneumo- nie		normal --- 3 mval/l	Bilirubin: 0,64 mg/100ml, Fe: 190 mikro- gr./100ml	mehrfährige Dauer, 3 Jahre stat. Aufenthalt, Tod durch Pleuro- pneumonie mit cerebralen Erscheinungen

Hb (g/ 100 ml)	Blutbild			Sonstiges
	Erythroz. (Mio./ mm ³)	Leukoz. (pro ₃ mm ³)	Thromboz. (pro ₃ mm ³)	
Hkt: 31,5%		4.200		2,2 % Retikulozyten

13		4.100	30.000	Cryoglobulin
----	--	-------	--------	--------------

3,4	1,59	3.100	Autopsie: Atypisches Plasmozytom. Coombs- und Sia-Test negativ. Splenektomie. Präfi- nale Verwirrtheitszu- stände, choreiforme Hyperkinesien sämt- licher Muskeln
-----	------	-------	--

die beiden M-Kompo-
nenten unterscheiden
sich durch ihre Reakt.
m. bakt. Polysacchariden

18	5,6		
----	-----	--	--

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
SPENGLER 1972 (129)	60 w	Plasmozytom (späte Manifestation), pathologische Frak- turen, Anämie, AMS, Schmerzen	Beckenkamm: vermehrt Plas- mazellen, z.T. gruppenweise angeordnet	8,44 - 15,0
OTTO 1972 (101)		Plasmozytom		
		Plasmozytom	Plasmozytom	
		Plasmozytom	Plasmozytom	
		Plasmozytom	Plasmozytom	
		Plasmozytom	Plasmozytom	
		Plasmozytom		
		M. Waldenström		
		M. Waldenström		

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
schneller und langsamer gamma-Bereich	IgG ₄ K IgG ₁ L IgG:6,4 g/100ml		multiple Wirbel- frakturen, Osteo- lysen	136	neg.
2 M-Komp. im gamma-Bereich	Serum: IgGK+BJL, Urin: IgGK+BJL	im Serum 2,1S-Kompo- nente			pos.
multiple M-Komponenten	IgGK IgGK				
breitbasige M-Komponente	IgGK IgGK				
doppelte M-Komponente	IgGK IgGL				
multiple M-Komponenten	IgGK IgAK IgAK	7S-47%, 9S-18%, 11S-12%.			
multiple M-Komponenten	IgGK IgAK IgAK(?)	Serum: 7S Urin: 3,2S			pos. (BJK)
multiple M-Komponenten	IgGK IgGK IgAK IgAK(?)	6S-37%, 8S-17%, 13S-3%			
doppelte M-Komponente	IgGK IgMK	15,5S-31%, 21,5 S-10%, 27,3S- 3%, 28,9S-3%			
einfache M-Komponente	IgGK IgMK	16S-30%			

AMS	Harnstoff	Calcium	Sonstige	Krankheitsver-
P. Ig.	Kreatinin	Natrium	biochemische	lauf und -dauer
	Harnsäure	Kalium	Befunde	

mehrere
Infekt.,
IgA u.
IgM ver-
mindert

Paraprotein-
ämie bestand
10 Jahre

	Blutbild			
Hb	Erythro.	Leuko.	Thrombo.	
(g/	(Mio./ ³	(pro ³	(pro ³	
100 ml)	mm ³)	mm ³)	mm ³)	

Sonstiges

5,6

Viskosität erhöht, zunächst nur IgGK-Parapr., 5 J. Asympt., dann Auftr. d. IgGL-Parapr. u. Manifest. d. Plasmoz., IgGK-Parapr. verschwand wieder

Cryoglobulinbildung

Autor (Lit.)	Patient Alter u. Geschl.	Klinische Diag- nose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- eiweiß (g/100ml)
OTTO 1972 (101) u. KELLNER 1968 (76)	68 w	M. Waldenström, Herzinsuffizi- enz, Anämie, Schwäche, Mü- digkeit, Ge- wichtsverlust, Splenomegalie	Lymphknoten, Milz (p.m.): größere Zellen als Lympho- zyten m. deutli- chem Plasmasaum u. blässerem, retiku- lumzellähnl. Kern, einige blasige Ker- ne, Zellatypie, da- neben Plasmaz. u. "storing-cells" mit grobkörnigem Plasma. Diag.: M.Waldenstr.	5,0
MCNUTT 1973 (90)	58 m	Plasmozytom, Makroglobulin- ämie, Anämie, Hepatomegalie, gen. Lymphade- nopathie, in- fektiose Er- krankungen	Knochenmark: 75- 80% Plasmazellen, sonst kleine Lym- phozyten. Plasma- zellen i.a. reif (einige m. ver- größertem Kern u. Nucleoli oder bi- zarr u. vielkernig)	11,3 - 16,8
OTTO 1974 (102)	56 m	M. Waldenstr. (o. Plasmozyt?), wiederholt Rückenschmer- zen, Gelenk- schmerzen, Gewichtsverlust	Lymphknoten: lympho- ide Hyperplasie, herdförmig vermehr- te Plasmaz., darun- ter vielkernige Plasmazellen. Beckenkammbiopsie: diffuse u. herd- förm. Prolif. von rel. monotonen lymphoiden Elemen- ten, darunter viele Pl.z., manchmal gruppenweise	7,6 - 9,5 - 11,3

Mobilität und Konzentration d. M-Gradienten (rel.%)	Typ der Para- proteine	Ultrazentri- fugenunter- suchung	Röntgen- befund	BKS 1. Std.	Bence- Jones- Protein
beta: 10 gamma: 40	IgGK IgMK Makrogl.: 2,18 g/100 ml, IgG ver- mehrt	4 Makroglob.- Peaks: 17,15S-17% 24,7S-4,5% 25,75S-2,2%, 4. Fraktion nicht meßbar		130	pos. (im Serum BJK)
gamma gamma-Glob.: 7,43 g/100ml	IgGK IgMK		Skelet u. Ga- stroin- testinal- trakt ohne Befund	23	pos.
beta-2 und gamma	Serum: IgMK Urin: BJK BJL	4,2S-23,5% 6,5S-37,7% 13 S-30,9% 18-19S-3,9%	Osteoly- sen im Acetabu- lum	85	pos. (BJK, BJL)

AMS P. Ig.	Harnstoff Kreatinin Harnsäure	Calcium Natrium Kalium	Sonstige biochemische Befunde	Krankheitsver- lauf und -dauer
nein				16 Tage nach Einlieferung Tod durch Herzinsuffizienz
verschie- dene Infekti- onen	7,6 mg/ 100ml 6,8 " ---			Alkerantherapie erfolgreich. Nach Absetzung durch Patient Verschlech- terung u. Tod. 2 1/2 jährl. Dauer
ernst- hafte Infekti- onen				zunächst erfolgr. antirheum. Behandl. d. Schmerzen, dann erneutes Auftreten. Von 1966-1969 vier- mal stat. Aufnahme, danach d.Cyclophos- phamid-Sarkolysin- Therapie zweijäh- rige Remission. Pat. starb später

	Blutbild		
Hb	Erythro.	Leuko.	Thrombo.
(g/	(Mio./ ₃	(pro ₃	(pro ₃
100 ml)	mm ³)	mm ³)	mm ³)

2,6	4.600
-----	-------

Sonstiges

Cryopräzipitation.
Diagnose durch Sektions-
protokoll bestätigt.
Milz- und generelle
Lymphknotenvergrößerung.
Im Urin Protein, viele
Leukozyten, keine Bak-
terien. Geldrollen-
bildung d. Erythro.
Anisopoikilocyt. 13
Prom. Retikulozyten

6,5-	2.050	23.000
12,8	9.100	150.000

Geldrollenbild. d.
Ery.; Viskosität 5,5
Sct. (Normal. unter
Melphalan). Immuno-
fluoreszenzversuche,
Aminosäuresequenzbe-
stimmung. Sia-Test
negativ

Tabelle 2:

Autor (Lit.)	Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- Eiweiß (g/100ml)
Esser (1950) (37)	56 m	Plasmozytom, Purpura hyperglobulinaemica, rapider Verlauf von Herz- und Kreislaufversagen	Sternum: Plasmazellen deutlich vermehrt und zu einem großen Teil atypisch	7,5
Soulier (1950) (131)		Plasmozytom		
Hoessly (1952) (69)	61 w	Plasmozytom mit Amyloidose, rheumatische Arthritis	Sternum: Plasmazellhaufen	3,73 - 4,82
Ten Thije (1954) (139)		Plasmozytom		9,0
MacKay (1956) (92)	69 w	Cryo- u. Makroglobulinämie mit Pancytopenie, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Anämie, Neutropenie, multiple Hämorrhagien	Leichter Anstieg 9,3 an Myeloid-Elementen und an reifen Plasmazellen (5%), kleine nackte Lymphoz. nicht vermehrt	
Azar (1957) (9)	65 m	Malignes Lymphom u. lymphatische Leukämie, general. Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Schmerzen am rechten Knöchel	Knochenmark: 63% Lymphozyten, keine Plasmaz., periph. Lymphknoten Lymphosarkom-Infiltration v. off- fensichtl. reifen Lymphoz., 10 % Plasmaz., Paramyeloidose	10,8 - 11,2
Riva (1957) (113) (117)	74 m	Makroglobulinämie, Kachexie, hämorrhagische Diathesen, Lymphknoten vergrößert	Sternum: lymphoide Elemente, teils lymphozyten-, teils plasmazellen-ähnlich; Gewebsmastzellen	10,3

Mobilität u. Konzentration d. M-Gradienten	Röntgenbefund	Blut-senk.-reakt.	Bence-Jones-Protein	Zeichen für AMS
alpha- und gamma-Fraktion erhöht. al.-2: 12,0 rel.% gamma: 34,8 rel.%	Skelet ohne Befund	38/ 73	positiv (Kochprobe)	
beta- u. gamma-M-Komponenten				
2 beta-Glob.-M-Komponenten. beta-1: 19,4 rel.% beta-2: 22,5 rel.% gamma: 10,4 rel.%	Schädel: o.B. Thorax, Lumbalwirbel, Hände: Veränderungen bei hypertroph. u. degener. Gelenkerkrankung	nicht untersucht	positiv	
beta- u. gamma-M-Komponenten beta: 15,6 rel.% gamma: 38,9 rel.%				
2 Komponenten in d. Fibrinogen-gamma-Globulin-Region. Glob.: 77,4	Skelet und Brust o.B.	nicht bestimmbar	negativ	häufige Infektionen
2 M-Komponenten im schnellen und langsamen gamma-Bereich	nicht untersucht	nicht untersucht		
Doppelgipfliger Gradient in beta-gamma-Stellung. M ₁ : 45,3 rel.% M ₂ : 20,4 rel.% gamma: 10,6 rel.%	Skelet o.B.	145 - 165	positiv	

Blutbild RBZ	WBZ	Bio- chemische Befunde	Ultrazen- trifugen- untersu- chung	Krankheits- verlauf und -dauer	Sonstiges
Hb: 72 % Erythro.: 4,1 Mill.	Leukoz.: 4.600; Thromboz.: 180.000 - 227.000	Ca: 10,2 mg/100ml Bilirubin dir. und indirekt negativ		Blutungs- dehnung und Rückgang d. Allgemein- bef., Dauer 9 Monate	Im Urin Ei- weiß, Leukoz., Epithel, hyal. Zylinder und Erythrozyten
Hb. 8,5 g/100ml Erythro.: 3,2 Mill.	Leukoz.: 7.600			von Ver- dachtsdiag- nose bis zum Tod 4 Monate	
					starke Proteinurie
Hkt.: 37 - 40 %	Leukoz.: 2000-4000, m. Neutro- penie (3- 13 %), Thromboz.: 90.000 - 150.000		4,5 S (A) 7 S (G) 18 S (M)- Hauptkom- ponente 20 S 27 S	Tod durch intracerebra- le Hämorrhagie, v. diag- nost. Hyper- globulinämie an 2 J. Dauer	Massive Cryo- u. Makroglob.- ämie; Sed.konst. 7 u. 18 S. Letzte Cryo- glob.konz.: 7,5 g/100ml Im Urin bis 80 mg Protein pro Tag
Hb. 9,2 g/100ml	7.650/mm ³ t 50 % Lymphozyt.			Beobachtung- zeit 4 Jahre	
Hb: 31 - 55 %	Leukoz.: 4.800 - 8.350 Lymphoz.: 23,5 - 63 % Thromboz.: 307.000	Ca: 9,9 mg/100ml Phosphat 3,1 mg/ 100ml ALPH: 5,2 BE Chol. 79 mg/100ml	Sedimenta- tionsdia- gr.: 30% Makro- globuline	Besserung unter Corti- son, dann wieder Ver- schlechterung, Tod 14 1/2 Mon. nach Diagn.	Viskosität 6,1 Sct. Takata-, Formol-, Euglobulin- tests positiv, Weltmann-Band stark ver- kürzt im Urin Eiweiß

Autor (Lit.)	Patient	Klinische Diagnose bzw. Symptomatik	Histologischer Befund	Gesamt- Eiweiß (g/100ml)
Wanner (1957) (153)	51 m	Plasmozytom, M. Wal- denström, Anämie, Blutungen, Lymphkno- ten vergrößert, Kno- chenschmerzen, Hepato- splenomegalie	Sternalmark: 80% Plasmazellen. Knochenmark, Lymphsystem und Leber: Wucherung von histioplas- macytären und lymphoiden Re- tikulumzellen	10,6 - 14,15
Wuhr- mann (1957) (159)	57 m			12
Walden- ström (1960) (145)	51 m	Lymphatische Leukämie, axilläre und cervika- le Lymphknoten, Milz vergrößert, Thrombo- zytopenie mit Blutungsneigung	Sternalmark: dichtgepackte Lymphozyten. Knochenmark aplastisch	normal
Walden- ström (1960) (144)		Chronische Siaload- enitis		Hyper- globulin- ämie
Walden- ström (1962) (146)	74 m	Lymphatische Leu- kämie, Gewichtsver- lust, Anämie, Thrombozytopenie	Sternalmark: sehr zellarm, keine Plasm- ozyten, Lympho- zyten vermehrt	
Szein- berg (1959) (137)	36 m	Solitärer Plasmozytom- tumor im rechten Ileum, starke Schmer- zen an Becken und Hüfte rechts	Sternum: typi- sche Merkmale für Plasm- ozytom	7,6
Hill (1963) (63)	72 m	Plasmozytom, Polycyth- ämie, Quadriplegie, Hochdruck-Enzephalo- pathie, späte latente Lues, Lungentuberkulose	Sternalmark: Zellen mit ver- größerten Ker- nen u. schau- migem Cyto-Plas- ma = Plasm- ozytom; Polycyth- ämie	

Mobilität u. Kon- zentration d. M-Gradienten	Röntgen- befund	Blut- senk.- reakt.	Bence- Jones- Protein	Zeichen für AMS
gamma: 53,1 rel.%	Becken: Osteo- 165/ porose u. Os- 168 teolyse, LWS: nach Osteoporose u. Besse- Deformierungen d. Schädel: Auf- Anämie hellung im 122/ os parietale 144		negativ	nein
beta-2- und gamma- Kombination: beta-2: 26,2 gamma: 32,9				
2 immunologisch atypische M-Kompo- nenten mit niedri- ger Konzentration. Gesamtglobulin- menge normal	nicht untersucht	nicht unter- sucht		
Zwei enge Banden, Paraproteine sind keine Makroglobu- line				
Zwei verschiedene Banden: gamma-1 (1,6 g/100ml) u. gamma-2 (1,1 g/ 100ml)	Osteoporose	hoch		
2 M-Komponenten zwischen beta- u. gamma-Globulin. M ₁ : 15 rel. % M ₂ : 18 rel. %	Großer osteo- 115 lytischer Herd im rech- ten os ileum, andere Kno- chen ohne Ab- normalität		negativ	
Beta u. gamma-Gl. erhöht beta: 23,5 rel. % gamma: 23,5 rel. %	Pathologische Fraktur und anteriore Subluxation von C ₂		negativ	Gangrän d. link. Beins, Broncho- pneumonie

Blutbild RBZ W8Z	Bio- chemische Befunde	Ultrazen- trifugen- untersu- chung	Krankheits- verlauf und -dauer	Sonstiges
Hb: 30 - Leukoz.: 1 59 % 19.800 - Erythro.: 10.100 - 1,88 - 15.000; 3,3 Mill. Thromboz.: 84.000 - 181.000; 78% der Leukoz. Mikroplas- mazellen	Leukoz.: Fe 238 35.000 - gamma%, 6.600 Fe-Bind. Thromboz.: kap.: 50.000; 238-245, fast 100% Bilirubin Lymphozyt. normal	Alb/Glob: 4,5S-36,3% M1:17,8S- 52,1%;M2: 25,6S-7,4% M2:31,5S- 4,2%.	Dauer 2 J. Transfusi- onen u. Röntgenbe- strahlung	Makroglob.Konz: 8,8g/100ml Cryogl. Sia: 4 Wassermann: - Antimakroglob. Kaninchenserum- Präzipitations- test positiv
Ery.: normal, 1,5 Mill. aber 75% Lymphoz. u.25% Neu- trophile. Thromboz.: 50.000	Fe: erhöht CoHb: 1,2 g/100ml	Tod 8 Jahre nach festge- stellter Osteoporose u. 2 Jahre nach Diagn.: der Serum- veränderung		Coombstest: negativ;--- keine Kälte- agglutinine
Hb.: 4.400 über 18 g/100ml Ery.: (nach Cyto- 6,5 Mill. xan) Hkt über 55 %; später Anämie (Therapie, Verlauf)		Crutchfield- Gangrän mehr Klammern: polycythämie- Besserung d. als AKMS-be- Quadriglegie dingt Cytoxangaben; Tod d. hä- morrh.Bron- chopneumon. 6 Mon. im Krankenhaus		

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ADELSON, H. T.:
Macroglobulinemia of Waldenström apparently associated with two paraproteins. Report of a case.
N. Engl. J. Med. 265 : 20 (1961)
- 2) ADNER, L., G. WALLENIUS, I. WERNER:
Macroglobulinemia and myelomatosis
Act. Med. Scand. 168, fasc. 5 - 6 : 431 (1960)
- 3) ALAMI, S. Y., M. H. REESE, R. O. BOWMAN, G. J. RACE:
Lymphosarcoma with two serum JgG-M-components of different L chain types.
Am. J. Clin. Path. 51 : 185 (1969)
- 4) ATTARDI, G., M. COHN, K. HORIBATA, E.S. LENNOX:
Antibody formation of rabbit lymph node cells. I. Single cell responses to several antigens.
J. Immunol. 92 : 335 (1964)
- 5) AUGENER, W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen
Proc. XIIth Colloqu, Protid. Biolog. Fluids
Brügge 1964, p. 363. Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1965
- 6) AXELSSON, U., J. HÄLLEN:
Familial occurrence of pathological serum proteins of different gamma-globulin groups
Lancet 1965 II : 369
- 7) AXELSSON, U., R. BACHMANN, J. HÄLLEN:
Frequency of pathological proteins (M-components) in 6.995 sera from an adult population.
Act. med. scand. 179 : 235 (1966)

- 8) AXELSSON, U.:
The plasma cells of the bone marrow in myelomatosis
treated with alkeran (melphalan)
Scand. J. Haemat. 3 : 123 (1966)
- 9) AZAR, H.A., W.T. HILL, E.F. OSSERMAN:
Malignant lymphoma and lymphatic leukemia
associated with myeloma-type serum proteins.
Am. J. Med. 23 : 239 (1957)
- 10) BACHMANN, R.:
Simultaneous occurrence of two immunologically
different M-components in serum.
Act. med. scand. 177 : 593 (1965)
- 11) BALLIEUX, R.E., J.W. IMHOF, N.A.J. MUL, B.J.M.
ZEGERS, J.W. STOOP:
Pathology of immunoglobulins. Some aspects of
monoclonal gammopathy.
Clin. Chin. Act. 22 : 7 (1968)
- 12) BEGEMANN, H.:
Klinische Hämatologie
Stuttgart: G. Thieme 1970
- 13) BERG, G., F. SCHEIFFARTH, K.TH. SCHRICKER, B. BÖHMER:
Die Beziehungen von Knochenmarksbefund und Bluteiweiß-
bild bei Multiplem Myelom und ihre Bedeutung für die
Klinik
Dtsch. Arch. klin. Med. 204 : 325 (1957)
- 14) BERNIER, D., J.J. CEBRA:
Polypeptide chains of human gamma-globulin: cellular
localization by fluorescent antibody.
Science 144 : 1590 (1964)

- 15) BERNIER, G.M., J.J. CEBRA:
Frequency distribution of α , γ , κ - and λ -polypeptide
chains in human lymphoid tissues.
J. Immunol. 95 : 246 (1965)
- 16) BJERRUM, O. J., B. WEEKE:
Two M components (γ -GK and γ -ML) in different cells
of the same patient.
Scand. J. Haemat. 5 : 215 (1968)
- 17) BRÜCHER, H.:
Myelomprobleme
Dtsch. med. Wschr. 91 : 1629 (1966)
- 18) BURNET, F. M.:
The clonal selection theory of acquired immunity.
Cambridge University Press, London 1959
- 19) BURTIN, P., D. BUFFE:
L'origine cellulaire des immunoglobulines.
Immunopathology 4, Symposium 1965,
Schwabe & Co, Basel, Stuttgart, S. 273
- 20) CAWLEY, L.P.: L. EBERHARDT, D. SCHNEIDER:
Simplified gel electrophoresis. II. Application
of immunoelectrophoresis.
J. Lab. clin. Med. 65 : 342 (1965)
- 21) CLAUSEN, J., H.E. CHRISTENSEN:
Paraproteins and acid mucopolysaccharides in
primary amyloidosis.
Act. path. microbiol. scand 60 : 493 (1964)

- 22) COONS, A.H., H.J. CREECH, R.N. JONES, E. BERLINER:
The demonstration of pneumococcal antigen in tissues
by the use of fluorescent antibody
J. Immunol. 45 : 159 (1942)
- 23) COSENZA, H., A.A. NORDIN:
Immunoglobulin classes of antibody forming cells in
mice. III. Immunoglobulin antibody restriction of
plaque - forming cells demonstrated by the double
immunofluorescent technique.
J. Immunol. 104 : 976 (1970)
- 24) COSTEA, N., V.J. YAKULIS, J.A. LIBNOCH, C.G. PILZ,
P. HELLER:
Two myeloma globulins (IgG and IgA) in one subject
and one cell line
Am. J. Med. 42 : 630 (1967)
- 25) CUMMINGS, N.A., E.C. FRANKLIN:
Atypical γ -1A-globulin with the electrophoretic
properties of an α_2 -globulin occurring in multiple
myeloma
J. Lab. clin. Med. 65 : 8 (1965)
- 26) CURTAIN, C. C., J. F. O'DEA:
Possible sites of macroglobulin synthesis: A study
made with fluorescent antibody
Austr. Ann. Med. 9 : 143 (1959)
- 27) CURTAIN, C. C.:
Immuno-cytochemical localization of two abnormal
serum globulins in the one bone-marrow smear
Austr. Ann. Med. 13 : 136 (1964)

- 28) DAMMACO, F., D. TRIZIO, L. BONOMO:
A case of IgAK-myelomatosis with two urinary Bence-Jones-Proteins (BJK and BJL) and multiple chromosomal abnormalities
Act. Haemat. 41 : 309 (1969)
- 29) DEBRAY - SACHS, M., CH. SACHS:
La protéine anormale du myélome
Ann. Biol. Clin. 20 : 937 (1962)
- 30) DERYCKE, C., J.M. FINE, G.A. BOFFA:
Dysglobulinémies "essentiellles" chez les sujets agés.
Nouv. Rev. franç. Hémat. 5 : 729 (1965)
- 31) DEUTSCH, H.F., J.I. MORTON, C.H. KRATOCHVIL:
Antigenetic identity of hyperglobulinemic serum components with proteins of normal serum
J. Biol. Chem. 222 : 39 (1956)
- 32) DITTMAR, K., S. KOCHWA, D. ZUCKER-FRANKLIN, L.R. WASSERMANN:
Coexistence of polycythemia vera and biclonal gammopathy (γ GK and γ AL) with two Bence Jones Proteins (BJK and BJL)
Blood 31 : 81 (1968)
- 33) DRIVSHOLM, A., J. CLAUSEN:
The relationship between the cytology and the immunoelectrophoretic pattern in 105 cases of myelomatosis
Act. med. scand. 175 : 609 (1964)
- 34) EDELMANN, G.M., J.A. GALLY:
The nature of BJP
J. exp. Med. 116 : 207 (1962)

- 35) ENGLE, R.L., R.L. NACHMAN:
Two Bence Jones Proteins of different immunologic types
in the same patient with multiple myeloma
Blood 27 : 74 (1966)
- 36) ENGLE, R.L., L.A. WALLIS:
Immunoglobulinopathies
Springfield Illinois. USA
Ch. C. Thomas 1969
- 37) ESSER, H.:
Über seltene Befunde beim Plasmocytom
Zeitschr. klin. Med. 146 : 535 (1950)
- 38) FAHEY, J.L., R. SCOGGINS, J.P. UTZ, C.F. SZWED:
Infection, antibody response and gamma globulin in
multiple myeloma and macroglobulinemia
Am. J. Med. 35 : 698 (1963)
- 39) FAHEY, J.L., I. FINEGOLD:
Synthesis of immunoglobulins in human lymphoid
cell lines
Cold Spring Harbor Symposia in Quant. Biol. XXXII:283(1967)
- 40) FAHEY, J.L., P.P. CARBONE, D.S. ROWE, R. BACHMANN:
Plasma cell myeloma with D-myeloma protein (IgDmyeloma)
Am. J. Med. 45 : 373 (1968)
- 41) FAHEY, J.L., F. HYMES:
Unpublished data. National cancer institute,
immunoglobulin reference center
cit. nach Sanders 1969 (116)
- 42) FATEH-MOGHADAM, A., H. WÜRZ, R.M. DESER, M. KNEDEL:
Doppelparaproteinämie
Dtsch. med. Wochr. 36 : 1695 (1968)

- 43) FATEH-MOGHADAM, A., E. BEIL, H. BORCHERS, H. ASAMER,
CH. RAAB:
Plasmozytom, Makroglobulinämie: Waldenström und Morbus
Paget bei einem Patienten mit IgAK + IgMK - Doppel-
paraproteinämie und Bence-Jones-Protein (Typ K)
Blut XXI : 146 (1970)
- 44) FATEH-MOGHADAM, A., R. LAMERZ, M. KNEDEL,
B. TSIRIMBAS:
Elektrophoretische Klassen- und Gruppenverteilung von
"Paraproteinen" und normalen Immunglobulinen
Klin. Wschr. 8 : 458 (1971)
- 45) FATEH-MOGHADAM, A.:
Paraproteinämische Hämoblastosen
Handb. d. Inn. Med.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York : 244 ff.
(1974)
- 46) FATEH-MOGHADAM, A.:
Zur Diagnostik paraproteinämischer Hämoblastosen
Fortschritte der Medizin 94 : 821 (1976)
- 47) FINE, J.M., R. CREYSSEL:
Contribution à l'Étude Immunochimique des "Globulines
Anormales" du Sérum au Cours du Myélome
Rev. Franç. Étud. Clin. Biol. VI : 766 (1961)
- 48) FINE, J.M., M.M. ZAKIN, A. FAURE, ROPARTZ,
C. RIVAT, L. RIVAT, G.A. BOFFA:
Étude immunochimique de 5 cas de dysglobulinémies
"diclones"
Rev. franç. Transfusion 11 : 223 (1968)

- 49) FRANKLIN, E.C., H.G. KUNKEL:
Immunologic differences between the 19 S and 7 S
components of normal human γ -globulin
J. Immunol. 78 : 11 (1957)
- 50) FUDENBERG, H.H., C. WANG, J.R.L. PINK, A.S. LEVIN:
Studies on a biclonal gammopathy
Brit. Med. J. 2 : 320 (1971)
- 51) FURTH, R. VAN, R.E. SCHUIT, W. HIJMANS:
In vitro synthesis and immunofluorescent studies of
monoclonal IgG in non-myeloma bone marrow
Killander Nobel Symposium, Almquist and Wiksell,
Stockholm 1967, S. 442
- 52) GLENCHUR, H., H.H. ZINNEBANN, W.H. HALL:
A review of 51 cases of multiple myeloma
Arch. intern. Med. 103 : 173 (1959)
- 53) GRABAR, P., C.A. WILLIAMS:
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés
électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange
des protéines. Application au sérum sanguin
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 10 : 193 (1953)
- 54) GREEN, J., P. VASALLI, V. NUSSENZWEIG, B. BENACERRAF:
Specificity of the antibodies produced by single cells
following immunization with antigens bearing two types
of antigenic determinants
J. Exp. Med. 125 : 511 (1967)
- 55) HÄLLEN, J.:
Frequency of "abnormal" serum globulins (M-components)
in the aged.
Act. Med. Scand. 173 : 737 (1963)

- 56) HANNESTAD, K., J. ERIKSEN, T. CHRISTENSEN,
M. HARBOE:
Multiple M-components in a single individual - I.
The structural relationship of two serum γ MK
M-components as revealed by combining specificity
and individual antigenic specificity
Immunochemistry 7 : 899 (1970)
- 57) HANNESTAD, K., T.B. CHRISTENSEN:
Multiple M-components in a single individual - II.
Studies on urinary fab μ like fragments in macro-
globulinemia
Immunochemistry 8 : 917 (1971)
- 58) HANNESTAD, K., K. SLETTEN:
Multiple M-components in a single individual - III.
Heterogeneity of M-components in two macroglobulinemia
sera with anti-polysaccharide activity
J. Biol. Chem. 246 : 6982 (1971)
- 59) HARBOE, M., C.K. OSTERLAND, M. MANNIK, H.G. KUNKEL:
Genetic characters of human γ -globulins in myeloma
proteins
J. Exp. Med. 116 : 719 (1962)
- 60) HEREMANS, J.F.:
Immunochemical studies in proteinpathology
The immunoglobulin concept. Clin. chim. Acta 4,
639 (1959)
- 61) HEREMANS, J.F., M.-TH. HEREMANS:
Immuno-electrophoresis
Act. med. scand. 367 : 27 (1961)

- 62) HIJMANS, W., H.R.E. SCHUIT, F. KLEIN:
An immunofluorescence procedure for the detection of
intracellular immunoglobulins
Clin. Exp. Immunol. 4 : 457 (1969)
- 63) HILL, G.C.:
Polycythemia and quadriplegia in multiple myeloma.
A case report
Ohio State Med. J. 59 : 1005 (1963)
- 64) HILSCHMANN, N., H. PONSTINGL, J. SCHWARZ, W. REICHEL,
K. BACZKO, D. BRAUN, M. HESS, S. WATANABE, L. UTER,
H.U. BARNIKOL:
The biochemistry of monoclonal immunoglobulins.
A contribution to the antibody problem.
Plenary Sessions Scientific Contributions
XIII International Congress of Hematology
Munich, August 2 - 8, 1970
- 65) HIRAMOTO, R.N., M. HAMLIN:
Detection of two antibodies in single plasma cells by
the paired fluorescence technique
J. Immunol. 95 : 214 (1965)
- 66) HITZIG, W. H.:
Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline"
(γ - und β_2 -Globuline). Helv. paediat. Acta 12 : 596 (1957)
- 67) HITZIG, W.H.:
Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Blut-
eiweißuntersuchungen.
Schweiz.med. Wschr. 90 : 1449 (1960)

- 68) HOBBS, J.R.:
Immunochemical classes of myelomatosis. Including data
from a therapeutic trial conducted by a medical research
council working party
Brit. J. Haemat. 16 : 599 (1969)
- 69) HOESSLY, U.J.P.H., L.D. GREENBERG:
Electrophoretic analysis of serum in a case of
multiple myeloma associated with amyloidosis
J. Lab. clin. Med. 39 : 193 (1952)
- 70) HOUSTON, E.W., S.E. RITZMANN, W.C. LEVIN:
Chromosomal aberrations common to three types of
nonoclonal gammopathies
Blood 29 : 214 (1967)
- 71) IMHOF, J.W., R.E. BALLIEUX:
Mono-, di-, and triclonal gammopathies
Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat.,
Lisbon 1963 (S. Karger, Basel/New York 1963), S. 1597
- 72) IMHOF, J.W., R.E. BALLIEUX:
Mono- en polyklonische paraproteïnemieën
Fol. Med. Neerl. 7 : 129 (1964)
- 73) IMHOF, J.W., R.E. BALLIEUX, N.A.J. MUL, H. POEN:
Monoclonal and diclonal gammopathies
Act. med. scand. 179, Suppl. 445 : 102 (1966)
- 74) JENSEN, K., K.B. JENSEN, H. OLESEN:
Three M-components in serum from an apparently
healthy person
Scand. J. Haemat. 4 : 485 (1967)

- 75) JENSEN, K.:
Two Bence Jones Proteins in a macroglobulinaemic patient
Scand. J. clin. Lab. Invest. 26 : 23 (1970)
- 76) KABELITZ, H.I.:
Die Plasmazytomzellen
Pädiat. Fortbild. Prax. 5 : 437 (1966)
- 77) KABOTH, U., R. KATTERMANN, R. ARNOLD, C. HAUSWALDT:
Immunelektrophoretische Untersuchungen an einer pluriklonalen Gammopathie
74. Tagung d. Dtsch. Gesellsch. f. inn. Med.
Wiesbaden, 22-25 April 1968
- 78) KAYDEN, H.J., E.C.FRANKLIN, B. ROSENBERG:
Interaction of myeloma gamma globulin with human beta-lipoprotein (P)
Circulation 29 : 4 (1962)
- 79) KELLNER, R., Sz. OTTÓ, K. PUMP, G. KÖVECS:
Two cases of Waldenström-syndrome
Haematologia 2 : 371 (1968)
- 80) KISTNER, S., R. NORBERG:
The simultaneous occurrence of two different myeloma proteins.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 17 : 321 (1965)
- 81) KLEMM, D.:
Serologisches und zytomorphologisches Erscheinungsbild paraproteinämischer Hämoblastosen
11. Tag. dtsch. Ges. Hämat. Innsbruck 1965

- 82) KLEMM, D.:
Die paraproteidämischen Hämoblastosen
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 26 : 109 (1967)
- 83) KNEDEL, M., A. FATEH-MOGHADAM, R. LAMERZ:
Über benigne Verlaufsformen von γ G-Paraproteidämien
Arch. klin. Med. 215 : 311 (1968)
- 84) KORNGOLD, L., G. VAN LEEUWEN:
Macroglobulinemia. I. The antigenic relationship of
pathological macroglobulins to normal γ -globulin
J. Exp. Med. 106 : 467 (1957)
- 85) KRAUSS, S., J.E. SOKAL:
Paraproteinemia in the lymphomas
Am. J. Med. 40 : 400 (1966)
- 86) KYELDEN, K., V.H. ASFELDT:
Macroglobulinemia or multiple myeloma
Act. med. scand. 174 : 407 (1963)
- 87) LAURELL, C.-B., J. SNIGURDOWICZ:
The frequency of kappa and lambda chains in pathologic.
serum γ G, γ A, γ D and γ M Immunoglobulins
Scand. J. Haemat. 4 : 46 (1967)
- 88) LEDUC, E.H., S. AVRAMEAS, M. BOUTEILLE:
Ultrastructural localization of antibody in
differentiating plasma cells
J. Exp. Med. 127 : 109 (1968)
- 89) LEVIN, A.S., H.H. FUDENBERG, J.E. HOPPER, S.K. WILSON,
A. NISONOFF:
Immunofluorescent evidence for cellular control of
synthesis of variable regions of light and heavy
chains of immunoglobulins G and M by the same gene
Proc. Nat. Acad. Sci. 68 : 169 (1971)

- 90) MANCINI, G., A.O. CARBONARA, J.F. HEREMANS:
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion
Immunochemistry, Pergamon Press 2 : 235 (1965)
- 91) MANNIK, M., H. KUNKEL:
Classification of myeloma proteins, Bence Jones Proteins,
and macroglobulins into two groups on the basis of
common antigenic characters
J. Exp. Med. 116 : 859 (1962)
- 92) McKAY, J.R., N. ERIKSEN, MOTULSKIA, VOLWILER:
Am. J. Med. 20 : 564 (1956)
zit. nach RIVA 1957 (117)
- 93) McNUTT, D.R., H.H. FUDENBERG:
IgG myeloma and Waldenström macroglobulinemia.
Coexistence and clinical manifestations in one patient
Arch. Int. Med. 131 : 731 (1973)
- 94) MELLOR, R.C., L. KORNGOLD:
The cellular origin of human immunoglobulins
J. Exp. Med. 118 : 387 (1963)
- 95) MERCHANT, B., Z. BRAHMI:
Duplicate plating of immune cell products: analysis
of globulin class secretion by single cells
Science 167 : 69 (1970)
- 96) MILLER, D.G., L. KORNGOLD:
monoclonal immunoglobulins in cancer
Med. clin. North. Am. 50 : 667 (1966)

- 97) NACHMAN, R.L., R.L. ENGLE:
Gamma globulin: unmasking of hidden antigenic sites
on light chains
Science 145 : 167 (1964)
- 98) NOSSAL, G.J.V., O. MÄKELÄ:
Kinetic studies on the incidence of cells appearing
to form two antibodies
J. Immunol. 88 : 604 (1962)
- 99) NOSSAL, G.J.V.:
Cellular genetics of immune responses
Advanc. Immunol. 2 : 163 (1962)
- 100) NOSSAL, G.J.V., A. SZEINBERG, G.L. ADA, C.M. AUSTIN:
Single cell studies on 19S antibody production
J. Exp. Med. 119 : 485 (1964)
- 101) ODEBERG, H., S.-O. BERLIN, L. WEINGART:
Familjär förekomst av M-komponenter och myelom
Nord. Med. 78 : 953 (1967)
- 102) OSSERMAN, E.F.:
Plasma-cell myeloma. II. Clinical aspects
New Engl. J. Med. 261 : 952 (1959)
- 103) OSSERMANN, E.F., K. TAKATSUKI:
Plasma-cell myeloma: gamma-globulin synthesis and
structure
Medicine (Baltimore) 42 : 357 (1963)
- 104) OTTÓ, SZ., É. PUSKÁS, G.A. MEDGYESI, J. GERGELY:
Diclonal and multiple gammopathies
Haematologia 6 : 471 (1972)

- 105) OTTÓ, SZ., J. CSIKÁSZ, É. PUSKÁS:
"Monoclonal" IgM-gammopathy with two different light-chain types of protein (Bence-Jones I and II)
Act. Morph. Acad. Sci. Hung. 22 : 83 (1974)
- 106) DUDIN, J., M. MICHEL:
Idiotypy of rabbit antibodies. II. Comparison of idiotype of various kinds of antibodies formed in the same rabbits against salmonella typhi
J. Exp. Med. 130 : 619 (1969)
- 107) PARASKEVAS, F., J. HEREMANS, J. WALDENSTRÖM:
Cytology and electrophoretic patterns in gamma₁ A (beta₂ A) myeloma
Act. med. scand. 170 : 575 (1961)
- 108) PATAKFALVI, A., R. BACKHAUSZ:
Neuere Anschauungen bezüglich der Diagnose und der Therapie des Plasmozytoms
Act. Med. Acad. Sci. Hung. 24 : 67 (1967)
- 109) PERNIS, B., G. CHIAPPINO:
Identification in human lymphoid tissues of cells that produce group 1 or group 2 gamma-globulins
Immunology 7 : 500 (1964)
- 110) PERNIS, B.:
Relationship between the heterogeneity of immunoglobulins and the differentiation of plasma cells
Cold Spring Harbor Symposia on Quant. Biol. XXXII: 333 (1967)
- 111) PERNIS, B., L. FORNI, L. AMANTE:
Immunoglobulins as cell receptors
Ann. NY. Acad. Sci. 190 : 420 (1971)

- 112) POTTER, M., E.L. KUFF:
Myeloma globulins of plasma cell neoplasms in inbred mice. Immuno-electrophoresis of serum, with rabbit antibodies prepared against microsome fractions of the neoplasms
I. nat. Cancer Inst. 26 : 1109 (1961)
- 113) PRENDERGAST, R.A., H.M. GREY, H.G. KUNKEL:
Recombination of heavy and light chains of human A-myeloma proteins: Formation of hybrid molecules and configurational specificity
J. Exp. Med. 124 : 185 (1966)
- 114) RÄDL, J., L. CHOTT, D. RIHOVÁ:
Ein Fall von Myelom und Bildung zweier in antigener Hinsicht unterschiedlicher Paraproteine
Klin. Wschr. 19 : 1117 (1966)
- 115) RIFKIND, R.A., E.F. OSSERMAN, K.C. HSU, C. MORGAN:
The intracellular distribution of gamma globulin in a mouse plasma cell tumor (X5563) as revealed by fluorescence and electron microscopy.
J. Exptl. Med. 116 : 423 (1962)
- 116) RITZMANN, S., W.C. LEVIN:
Polyclonal and monoclonal gammopathies
Lab. Synopsis Hoechst Pharmaceutical 2 : 9 (1967)
- 117) RIVA, G.:
Das Serumweißbild
Bern-Stuttgart 1957
- 118) ROSEN, B.J., T.W. SMITH, K.J. BLOCH:
Multiple myeloma associated with two serum M components, G type K and A type L
New Engl. J. Med. 277 : 902 (1967)

- 119) SANDERS, J.H., J.L. FAHEY:
Clin. Research 15 : 299 (1967)
- 120) SANDERS, J.H., J.L. FAHEY, I. FINEGOLD, D. EIN,
R. REISFELD, C. BERARD:
Multiple anomalous immunoglobulins clinical,
structural and cellular studies in three patients
Am. J. Med. 47 : 43 (1969)
- 121) SCHEIDEGGER, J.J.:
Immunoelktrophorese
Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol. 7 : 103 (1955)
- 122) SCHEIFFARTH, F., H. GÖTZ, L. JUCHELKA:
Über die Bedeutung immunoelktrophoretischer Befunde
bei der Myelomkrankheit
Med. Klinik 19 : 744 (1966)
- 123) SCHEURLLEN, P.G.:
Plasmozytom mit mehrfacher Proteinanomalie
Dtsch. med. Wochr. 89 : 42 (1964)
- 124) SCHNEIDER, W.:
Zur Diagnostik seltener Paraproteine
Blut XX : 4 (1970)
- 125) SCHNEIDER, W., C. FRÜHLICH, K. GLASSNER,
L.J. McCARTY:
On the diagnosis of rare paraproteins
Blut XXIX : 144 (1974)
- 126) SELIGMANN, M., F. DANON, C. MIHAESCO:
Études familiales dans les macroglobulinémias
de Waldenström
Proc. 9th congr. europ. Soc. Haemat.,
Lisbon 1963 (Karger, Basel-New York 1963), S. 1000

- 127) SELIGMANN, M., A. FOUKCADE, F. DANON, A. BASH:
Types K et L des chaînes légères des macroglobulines
(IgM) pathologiques humaines
Rev. franç. Ét. clin. biol. 12 : 996 (1967)
- 128) SHIMIZU, M., I. ASAI, T. TSUKADA, S. MIWA,
M. KITAMURA, K. HARADA:
A case with two M-components of IgG
Act. Hemat.Jap. 30 : 276 (1967)
- 129) SMITH, E.L., D.M. BROWN, M.L. McFADDEN,
V. BUETTNER-JANUSCH, B.V. JAGER:
Physical, chemical and immunological studies on
globulins from multiple myeloma
J. Biol. Chem. 216 : 601 (1955)
- 130) SOLOMON, A., J.L. FAHEY, R.A. MALMGREN:
Immunohistologic localization of gamma-1-macro-
globulins, beta-2A-myeloma proteins, 6,6 S gamma-
myeloma proteins and Bence Jones Proteins
Blood XXI : 403 (1963)
- 131) SOULIER, J.P.:
L'électrophorèse dans le myélome
Sang 21 : 37 (1950)
- 132) SPENGLER, G.A., A.G. STEINBERG, F. SKVARIL:
Development of a second monoclonal immunoglobulin G
in a patient with late manifestation of myeloma
Act. med. Scand. 192 : 309 (1972)
- 133) STOICA, G., N. GINGOLD, V. SAVA:
Observations concerning the biclonal gammopathies
Abstr. Vol., XIIIth Internat. Congr. of Hemat.,
August 2 - 8. (1970), S. 63

- 134) STOOP, J.W., R.E. BALLIEUX, H.A. WEYERS:
Paraproteinemia with secondary immune globuline
deficiency in an infant
Pediatrics 29 : 97 (1962)
- 135) SUNDERMANN, F.W.:
Studies of the serum proteins. Recent advances in
clinical interpretation of electrophoretic fraction
Am. J. Clin. Path. 42 : 1 (1964)
- 136) SYDNEY, E.S., B.A. SMITH:
Immunoglobulin synthesis and total body tumor cell
number in IgG multiple myeloma
J. Clin. Invest. 49 : 1114 (1970)
- 137) SZEINBERG, A., S.L. WEISSMANN, G. TAUMAN:
A case of multiple myeloma with two abnormal
serum globulin fractions detected by means of
paper electrophoresis
Am. J. Clin. Path. 32 : 257 (1959)
- 138) TANIGAKI, N., Y. YAGI, G.E. MOORE, O. PRESSMANN:
Immunoglobulin production in human leukemia cell
lines
J. Immunol. 97 : 634 (1966)
- 139) TEN-THIJE, O.J.:
De eiwitten in urine and serum bij de siekte van
Kahler
Diss. (Utrecht 1954)
- 140) TISCHENDORF, F.W., F. HECKNER:
Atypisches Plasmozytom mit γ G₃K- γ MK-Doppelpara-
proteinämie, Bence-Jones-Protein (Typ K) und
Lysozymurie
Hämat. u. Bluttransf. 8 : 162 (1969)

- 141) TISELIUS, A., E.A. KABAT:
An electrophoresis study of immune sera and purified
antibody preparations
J. exp. Med. 69, 119 (1939)
- 142) TSEVRENIS, H., B.G. SAMIOS:
Unusual urine protein in myelomatosis
Lancet 1 : 266 (1958)
- 143) VAERMAN, J.P., L.B. JOHNSON, W. MANDY, H.H. FUDENBERG:
Multiple myeloma with two paraprotein peaks: An
instructive case
J. Lab. Med. 65 : 18 (1965)
- 144) WALDENSTRÖM, J.:
Studies on conditions associated with disturbed gamma
globulin formation (gammopathies)
Harvey lectures 56 : 211 (1960-1961)
- 145) WALDENSTRÖM, J.:
Clinical diagnosis and biochemical findings in
material of 296 sera with M-type, narrow γ -globulins
Act. Med. Scand. Suppl. 367 : 110 (1961)
- 146) WALDENSTRÖM, J.:
Hypergammaglobulinemia as a clinical hematological
problem: a study in the gammopathies
Progr. Haemat. 3 : 266 (1962)
- 147) WALDENSTRÖM, J.:
Monoclonal and polyclonal gammopathies and the
biological system of γ -globulins
Progr. Allergy 6 : 320 (1962)

- 148) WALDENSTRÖM, J.:
Benigne and malignant monoclonal hypergammaglobulinaemia
(gammopathy)
Schweiz. med. Wschr. 100 : 290 (1970)
- 149) WANG, A.C., J.Y.F. WANG, J.N. McCORMICK,
H.H. FUDENBERG:
The identity of light chains of monoclonal IgG and
monoclonal IgM in one patient
Immunochemistry 6 : 451 (1969)
- 150) WANG, A.C., S.K. WILSON, J.E. HOPPER, H.H. FUDENBERG,
A. NISONOFF:
Evidence for control of synthesis of the variable
regions of the heavy chains of immunoglobulins G
and M by the same gene
Proceed. Nat. Acad. Sci. 66 : 337 (1970)
- 151) WANG, A.C., J.R.L. PINK, H.H. FUDENBERG, J. OHMS:
A variable region subclass of heavy chains common
to immunoglobulins G, A, and M and characterized by
an unblocked amino-terminal residue
Proceed. Nat. Acad. Sci. 66 : 657 (1970)
- 152) WANG, A.C., H.H. FUDENBERG, J.R.L. PINK:
Heavy-chain variable regions in normal and
pathological immunoglobulins
Proceed. Nat. Acad. Sci. 68 : 1143 (1971)
- 153) WANNER, J., R. SIEBENMANN:
Über eine subakut verlaufende osteolytische Form der
Makroglobulinämie Waldenström mit Plasmazellenleukämie
Schweiz. med. Wschr. 87 : 1243 (1957)

- 154) WETTER, O., C. HERTENSTEIN
Die optische Rotationsdispersion isolierter Para-
proteine.
IV. Untersuchungen bei multiplem Myelom mit doppelter
Proteinanomalie.
Klin. Wschr. 44 : 1111 (1966)
- 155) WIKLER, M., H. KÖHLER, T. SHINODA, F.W. PUTNAM:
Macroglobulin structure: Homology of mu and gamma
heavy chains of human immunoglobulins
Science (Washington) 163 : 75 (1969)
- 156) WILLIAMS, R.C., J.L. ERICKSON, H.F. POLESKY,
W.R. SWAIM:
Studies of monoclonal immunoglobulins (M-components)
in various kindreds
Ann. Int. Med. 67 : 309 (1967)
- 157) WOLLHEIM, F.A., J. SNIGUROWICZ:
Studies on the macroglobulins of human serum IV:
The frequency of light chain types K and L in
polyclonal and monoclonal γ M
Scand. J. Haemat. 4 : 111 (1967)
- 158) WÜRZ, H., R.-M. OESER, M. KNEDEL:
Structural studies of an unusual myeloma protein
Clin. Chim. Act. 22 : 458 (1968)
- 159) WUHRMANN, F., H.H. MÄRKI:
Dysproteinämien und Paraproteinämien
Stuttgart/Basel: Benno Schwabe 1957
- 160) YAGI Y.:
Antibodies and Immunoglobulins
Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. 32 : 288 (1967)

- 161) ZAWADZKI, Z.A., G.A. EDWARDS:
M-components in immunoproliferative disorders.
Electrophoretic and immunologic analysis of
200 cases
Am. J. Clin. Path. 48 : 418 (1967)

- 161) ZAWADZKI, Z.A., G.A. EDWARDS:
M-components in immunoproliferative disorders.
Electrophoretic and immunologic analysis of
200 cases
Am. J. Clin. Path. 48 : 418 (1967)

L E B E N S L A U F

Am 19. 3. 1949 wurde ich als drittes Kind des Ehepaares Frieda Fürbringer geb. Schmidt und des Verwaltungsangestellten Karl Fürbringer in Nördlingen geboren.

Nach dem Besuch der dortigen Volksschule von 1955 - 1961 wechselte ich an das Gymnasium über, wo ich 1970 das Abitur ablegte.

Im Anschluß daran begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Zahnmedizin. Nach 5 Semestern bestand ich dort das Physikum und am 28. Juli 1976 das Staatsexamen. Am 11. August 1976 wurde mir vom Bayer. Staatsministerium des Inneren die Approbation zur Ausübung der Zahnheilkunde erteilt.

Von Januar 1977 bis März 1978 leistete ich als Stabsarzt meine Wehrpflicht bei der Bundeswehr ab.

Im März 1977 schloß ich mit der Studentin Ruth Mölle die Ehe.

Zur Zeit übe ich in Schrobenhausen eine Assistententätigkeit in einer Zahnarztpraxis aus.

